

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 19

Travail du Laboratoire de M. le Professeur agrégé JANBON

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA**

**Thérapeutique de la Dothiémentérie
par le Novarsénobenzol**

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 17 juillet 1936

PAR

RAISSA PIATOWA

Née le 2 septembre 1904 à Dynaburg (Russie).

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR D'UNIVERSITE
(MENTION MÉDECINE)

*Examineurs
de la Thèse*

MM. RIMBAUD, professeur, *président*.
GAUSSEL, professeur.
JANBON, agrégé.
VIDAL, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, Rue Jardin-Martel
Tél. 47-84

1936

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA THERAPEUTIQUE DE LA DOTHIEENTERIE
PAR LE NOVARSENOENZOL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 19

Travail du Laboratoire de M. le Professeur agrégé JANBON

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA

**Thérapeutique de la Dothiénentérie
par le Novarsénobenzol**

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 17 juillet 1936

PAR

RAISSA PIATOWA

Née le 2 septembre 1904 à Dynaburg (Russie)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR D'UNIVERSITE
(MENTION MÉDECINE)

*Examineurs
de la Thèse*

MM. RIMBAUD, professeur, *président.*

GAUSSEL, professeur,

JANBON, agrégé,

VIDAL, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA PRESSE

3, Rue Jardin-Martel

Tél. 47-84

1936

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie
Histologie
Physiologie
Chimie biologique et médicale
Physique médicale
Anatomie pathologique
Microbiologie
Pathologie et thérapeutique générales
Thérapeutique et matière médicale
Hydrologie thérapeutique et climatologie
Hygiène
Médecine légale et médecine sociale
Pathologie médicale et clinique propédeutique
Clinique médicale
Clinique chirurgicale
Clinique obstétricale
Clinique des maladies mentales et nerveuses
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{er} âge
Clinique de dermatosyphiligraphie
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique des maladies des voies urinaires
Clinique gynécologique
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-laryngologie
Matière médicale (Ch. de c.)
Radiologie (Ch. de c.)
Anatomie (Ch. de c.)
Histologie (Ch. de c.)

MM.

J. DELMAS
TURCHINI
HEDON
CRISTOL
PECH
GRYNFELT
LISBONNE,
BOSC
BOUDET
PUECH
CARRIEU
GAUSSEL
GIRAUD
VIRES, assesseur.
RIMBAUD
MASSABUAU
RICHE
P. DELMAS
EUZIERE, doyen
LEENHARDT
MARGAROT
ETIENNE
JEANBRAU
LAPEYRE
VILLARD
TERRACOL
CABANNES
LAMARQUE
LAUX
GRANEL

Honorariat

Professeurs honoraires

MM. RODET, TEDENAT, VALLOIS
FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS et GALAVIELLE

Chargés de cours complémentaires

Pathologie expérimentale	MM.
Pathologie externe	PAGES
Médecine opératoire	AIMES
Accouchements	SOUBEIRAN ag. libre
Clinique phthisiologique	COLL DE CARRERA
Clinique propédeutique médicale	GAUSSEL, prof.
Clinique des maladies contagieuses	BOULET
Stomatologie	JANBON
	D ^r WATON

Agrégés en exercice

	MM.		MM.
	BOULET	Chirurgie...	AIMES
	PAGES		MOURGUE-MOLINES.
Médecine	JANBON		GUIBAL
	BAUMEL	Obstétrique..	ROUX
	VIDAL	Bactériologie.	COLL DE CARRERA
			CARRERE

Examineurs de la thèse

MM. RIMBAUD, profess. présid.	MM. JANBON, agrégé.
GAUSSEL, professeur.	VIDAL, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MES PARENTS

A MES AMIS DE FRANCE

R. P

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR RIMBAUD

*En le remerciant de l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant la présidence
de notre thèse et en le priant de rece-
voir l'assurance de notre profonde gra-
titude pour le précieux enseignement
qu'il nous a donné pendant nos années
d'études.*

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUSSEL

Nous n'oublierons jamais ce qu'il a été pour nous pendant ces années de labeur. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

En témoignage de notre bien vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE JANBON

Qui nous a guidé, conseillé et aidé dans notre travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE VIDAL

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

R. P.

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE

R. P.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA THERAPEUTIQUE DE LA DOTHIEUENTERIE PAR LE NOVARSENOBEUZO

INTRODUCTION

Parmi les substances chimiques utilisées en thérapeutique, l'arsenic tient une place de choix, et par la diversité de ses applications, et par la variété de ses composés, qui font de ce médicament un instrument très souple entre les mains d'un clinicien averti.

L'expérimentation et la clinique ont mis récemment en évidence un nouvel emploi possible des composés arsenicaux: le traitement de la fièvre typhoïde par le novarsénobenzol, qui va faire l'objet de ce modeste travail.

Nous nous proposons, dans la première partie, de rappeler brièvement les diverses thérapeutiques employées jusqu'ici dans la fièvre typhoïde, puis de démontrer, dans la seconde partie, la place que tient la chimiothérapie arsénicale dans les maladies infectieuses, et les raisons qui nous ont poussés à l'essayer dans la fièvre typhoïde. La troisième partie de notre travail sera consacrée à l'étude du novarsénobenzol au point de vue chimique et clinique. Dans la quatrième partie, nous examinerons le traitement de la fièvre typhoïde par le novarsénobenzol (expériences *in vitro*, tentatives thérapeutiques antérieures). Enfin, dans la cinquième partie, nous exposerons les résultats que

nous avons obtenus par l'emploi du novarsénobenzol dans le traitement de la dothienenterie.

Les cas de fièvre typhoïde hospitalisés dans le service des contagieux ont tous été traités par des injections de novarsénobenzol BILLON, les résultats ont été soigneusement, impartialement colligés. Monsieur le Professeur agrégé JANBON, chef de service, a bien voulu nous communiquer les observations pour en faire le sujet de notre thèse.

PREMIERE PARTIE

THERAPEUTIQUE DE LA FIEVRE THYPHOIDE EN GENERAL .

La fièvre typhoïde, septicémie à localisation secondaire élective sur le tractus digestif, est une affection d'une gravité relative, qui est toujours susceptible de donner lieu, même dans les cas évoluant le plus simplement, à des complications redoutables. PETERS décrivait deux formes de fièvre typhoïde, l'une bénigne, fréquente, l'autre grave, mais beaucoup plus rare. Seule, pour lui, la deuxième forme était digne de retenir l'attention des thérapeutes; dans la première, en effet, « où le typhique se débarrasse spontanément de son infection, l'expectation est de rigueur; le médecin doit alors s'abstenir ».

Or, une fièvre typhoïde ne peut être déclarée légère qu'avec le recul du temps, une fois la guérison obtenue. Les formes frustes, en effet, peuvent aussi bien que les formes sérieuses, être grevées de lourdes complications. Cette distinction est donc absolument injustifiée en pratique, et il n'est pas douteux aujourd'hui que toute fièvre typhoïde, quelle qu'elle soit, doive être suivie et soignée avec rigueur.

Les méthodes thérapeutiques peuvent se grouper sous

trois chefs symptomatique, étiologique, biologique) et chimique.

I. — TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Ce traitement est loin d'être négligeable, et peut donner, à lui seul, d'excellents résultats, à condition d'être conduit avec rigueur et méthode.

A) *L'hydrothérapie* a été introduite par BRAND en 1861, codifiée par lui, et érigée en véritable méthode. A l'heure actuelle encore, associée à des règles hygiéno-diététiques, *elle constitue le fond de la thérapeutique*. Elle a une action incontestable sur l'état général, la diurèse qu'elle soutient, et les réactions thermiques sur lesquelles elle exerce une action puissante. Elle lutte, de même, très efficacement contre l'asthénie et l'apathie typhique. Elle doit cependant être maniée avec prudence, dans certains cas. Les troubles cardio-vasculaires graves, relativement fréquents dans la fièvre typhoïde (myocardite, collapsus vasculaire) la contre-indiquent absolument.

Pour pouvoir donner son plein rendement, elle nécessite un certain matériel et des aides expérimentés. La température du bain doit, en effet, être réglée sur l'évolution thermique du malade. Dans la méthode de BRAND, les malades sont plongés directement dans l'eau froide à 20° et même à 18°. Cette immersion s'accompagne d'un violent frisson qui, peu à peu s'accompagne de bien-être. On a soin, d'ailleurs, pendant la durée du bain, de lui verser sur la tête, recouverte d'une serviette, de l'eau froide, et de lui faire absorber une boisson stimulante. Le bain froid dure environ 10 minutes; dès que le malade frissonne, il est reporté dans son lit, enveloppé dans une couverture de laine, de façon à

ce qu'il se réchauffe, et que la transpiration s'établisse.

Cette méthode constitue un traitement sévère et assez brutal. L'immersion brusque dans l'eau froide donne au malade un choc sérieux; le malade n'arrive qu'à grand peine à se réchauffer. Employé systématiquement, le procédé n'est pas toujours sans inconvénient.

Aussi, en général, préfère-t-on les bains tièdes avec refroidissement progressif, préconisés par BOUCHARD. Le malade est plongé dans de l'eau à 36°, ou à une température inférieure de 2° à celle du malade, et pendant toute la durée de son bain, on verse de l'eau froide, de manière à amener une baisse continue de la température. Certains attendent que le malade soit à 37°, mais c'est, en général trop long; on le retire, le plus souvent, de l'eau, lorsque les bains sont à 25°, en l'y laissant un peu plus longtemps dans les formes graves, un peu moins dans les formes légères. Cette façon d'agir a l'avantage de diminuer notablement le choc imposé au malade par son immersion. Pour quelques auteurs, elle se montrerait plus réfrigérante que celle de BRAND; ils font remarquer, en effet, que la vaso-constriction énergique amenée par l'eau froide ne facilite pas la déperdition de chaleur, et que d'autre part, il se produit souvent par vifs réflexes, une surproduction de calorique qui arrive à contrebalancer les pertes subies par ailleurs. A tel point que certains auteurs emploient les bains maintenus tièdes à 32-35°.

D'une façon générale, il n'y a pas lieu de donner de bains dans les formes légères, (ou sinon, seulement des bains tièdes). Dans les formes plus sérieuses, la fréquence des bains doit être en rapport avec les élévations thermiques. Classiquement, on baigne chaque fois que la température dépasse 39°5.

A côté des complications cardio-vasculaires, il faut ran-

ger les hémorragies intestinales comme contre-indications de la balnéothérapie.

Mais la méthode de BRAND n'est pas la seule des ressources que met l'hydrothérapie à notre disposition. Les *affusions froides*, les *lotions*, sont aussi appliquées; le *drap mouillé* rend de réels services. Les applications de *compresse froides* sont de petits moyens qui n'ont évidemment pas l'efficacité de la balnéothérapie.

Parmi les procédés de réfrigération locale, il faut faire une place à part à la méthode préconisée par LEDUC, et qui consiste dans l'application d'un sachet de *glace pré-cordial*. Elle a de plus, le grand avantage d'être tonocardiaque, en même temps que de calmer l'éréthisme. De même sont à rapprocher de la balnéothérapie les grands lavements froids quotidiens, faits d'ailleurs avec une extrême douceur et avec une pression presque nulle. Ils réalisent un véritable bain interne. Une vessie de glace peut être aussi très utile en application abdominale.

Si nous avons insisté si longuement sur l'emploi de l'eau froide dans la typhoïde, c'est qu'il constitue encore la médication essentielle et classique.

B) *La diététique* de la dothienenterie est d'une importance capitale. La fièvre typhoïde est en effet une affection de longue durée, qui lèse parfois gravement le tractus intestinal. Il faut alimenter ces malades, mais sans nuire à l'intestin en état de moindre résistance. Le régime des typhiques doit donc être minutieusement étudié. Jadis la doctrine de la diète hydrique régnait en maîtresse, frappée que l'on était par les diverses lésions et ulcérations de l'intestin. Ainsi, l'organisme se trouvait de ce fait fortement débilité, et arrivait péniblement à faire les frais de l'infection. GRAVES, puis CHANTEMESSE et VAQUEZ ont vu, depuis longtemps, la nécessité de nourrir de tels malades. Il est

évident qu'il faut cependant proscrire toute nourriture solide risquant d'aggraver l'état intestinal.

Le lait était, il y a peu de temps, le seul régime admis. On le donnait à raison de 1, 2 et même 3 litres par jour, pur ou mieux, coupé. A l'heure actuelle, sans être rejeté absolument, son emploi systématique a peu de partisans. Il est, en effet, en général mal toléré; il provoque des fermentations dont l'effet nuisible est clair sur des sujets à intestin si fragile. On le remplace avantageusement par des jus de fruits (orange, mandarine, citron, raisin) fortement sucrés, des bouillons de viande dégraissés, des décoctions de céréales, du tapioca, du jus de viande. De nombreux auteurs se servent sans ennui de la viande en pulpe.

L'alimentation du typhique doit être suivie de très près, il faut souvent lutter contre l'apathie du malade prostré, refusant tout ce qu'on lui donne. A l'inverse, il faut savoir reprendre avec prudence et progressivité l'alimentation, au cours de la convalescence, en exigeant l'apyrexie absolue, un état normal des voies digestives, etc...

C) *Les pratiques hygiéniques* sont loin d'être négligeables. Elles peuvent, non seulement éviter de graves complications, mais encore elles donnent au malade une sensation de bien-être qui l'aide à lutter contre son infection. Le typhique nécessite des soins constants.

Les soins buccaux doivent être scrupuleusement appliqués (lavages, gargarismes, brossage des dents) plusieurs fois par jour. Rien ne nuit autant à l'alimentation que les fongosités et les dépôts noirâtres et fendillés recouvrant la langue et la bouche des typhiques mal tenus.

Les soins de la peau doivent aussi être exécutés plusieurs fois par jour. Ainsi, on évitera les escarres si graves et si fréquents. Le lit et le linge du typhique seront choisis et parés avec soin (toile fine, ronds de caoutchouc). Ce sont

des soins de tous les instants qui nécessitent une certaine compétence et beaucoup d'attention.

D) *Thérapeutique médicamenteuse symptomatique.* — Les *antithermiques* sont, à l'heure actuelle, condamnés, comme étant pour le moins inutiles, telle que la quinine tant prônée par JACCARD) le pyramidon, l'antiprine, la cryogénine.

Il en est de même des *antiseptiques intestinaux* (benzophtol.

Les *tonicardiaques*, *tonivasculaires* et *toniques généraux* sont employés à peu près systématiquement (camphre, spartéine, strychnine).

L'opothérapie hépatique et surrénalienne font partie aujourd'hui du traitement banal de presque toutes les fièvres typhoïdes .

Le tropisme hépatobiliaire du bacille d'Eberth est admis universellement, et un léger degré d'insuffisance hépatique accompagne toujours la fièvre typhoïde, aussi bénigne soit-elle.

L'insuffisance surrénale est plus rare, mais aussi beaucoup plus grave. C'est elle qui est responsable entièrement ou en partie des accidents de collapsus et des syndromes malins. A l'adrénaline, employée per os, on adjoint parfois les extraits surrénaux totaux ou corticaux en injections. Ces injections ont amené de véritables résurrections dans les accidents aigus .

Le *sérum physiologique* ou *glucosé* est aussi utilisé avec efficacité.

II. — TRAITEMENT ETIOLOGIQUE (BIOLOGIQUE)

A) *Sérothérapie.* — Le sérum de CHANTEMESSE a été le

premier essai de biothérapie dans la fièvre typhoïde. Il est aujourd'hui complètement abandonné.

Le sérum de RODET est, à l'heure actuelle, le plus usité. Il peut donner des résultats intéressants, mais à une condition absolue, c'est d'être injecté dans les 5 ou 6 premiers jours (injections quotidiennes à dose décroissante, 20 cc. le premier jour). Employé tardivement, ses résultats sont absolument sans effet. La dernière épidémie de fièvre typhoïde de la banlieue lyonnaise (1928-29) n'a guère été favorable à cette thérapeutique (CHARLIER-DUFOUR et BERTOYE).

Le sérum des convalescents a été aussi utilisé avec des fortunes très diverses. Il est évident en tout cas, qu'il ne peut pas soutenir la comparaison avec l'efficacité de la convasérothérapie d'autres maladies infectieuses, rougeole en particulier.

B) *Bactériothérapie*. — La vaccinothérapie donne des résultats, si elle est employée dans les tout premiers jours. *Mais elle est susceptible de donner lieu à des accidents parfois graves.* Introduite par Paul CLAISSE, la vaccinothérapie peut être appliquée sous de très nombreuses formes, suivant le procédé chimique ou physique d'atténuation du germe (éther, chaleur, électricité, véhicule huileux, lysats-vaccins...)

Les résultats sont, somme toute, précaires et à opposer à la vaccinothérapie préventive, démontrée tous les jours depuis la dernière guerre. Quant à la vaccinothérapie buccale (BESREDKA), elle est absolument sans effet.

De même, le bactériophage de d'HERELLE est aussi inactif, sauf peut-être en injectant le bouillon bactériophage (méthode assez dangereuse) .

La *pyothérapie* spécifique a donné à certains auteurs des résultats appréciables, mais dans un petit nombre de cas.

Ch. MATTEI et ISIMEIN, OLMER). Elle consiste à injecter 2 fois par jour (voie sous-cutanée ou endoveineuse) des extraits provenant du broyage du pus d'abcès de fixation obtenu chez le cheval immunisé contre le bacille d'Eberth et para-Eberth.

En résumé, on peut, sans être pessimiste, conclure à l'échec à peu près complet de la biothérapie curative actuelle de la fièvre typhoïde. Seul peut être retenu le sérum de RODET, injecté très précocement.

C) *Hémothérapie*. — L'hémothérapie a surtout été utilisée sous forme normale dans les cas graves, ataxo-adiynamiques et surtout hémorragiques. Elle agit alors par ses éléments figurés et par ses propriétés coagulantes.

L'*autohémothérapie* a été tentée sans grands effets. On peut en dire autant de l'*immuno-transfusion*. Partant des travaux de TZANCK sur le rôle anticoagulant des arsénicaux, certains auteurs ont eu recours aux *transfusions de sang arsénobenzolé*.

En somme, comme la bactériothérapie, l'hémothérapie donne des résultats assez précaires

III. — TRAITEMENT CHIMIQUE

Les antiseptiques généraux, à action anti-infectieuse, spécifique ou non, ont retenu l'attention des cliniciens par leurs résultats.

A) La *tripaflavine* et ses dérivés ont été utilisés maintes fois. Elle donne des résultats, mais nécessite une intégrité émonctionnelle parfaite. Elle est enfin passible d'accidents graves, possibles même à petite dose.

B) Les *métaux colloïdaux* ont aussi connu leur vogue, comme dans toutes les septicémies. Il semble que, de tous,

et ils sont nombreux, seuls l'or et l'argent colloïdaux sont à retenir par voie endoveineuse. Si le choc colloïdal a, plus d'une fois, changé du tout au tout l'allure d'une dothiénentérie, ce n'est qu'au prix de réactions violentes dont on ne sait jamais si l'organisme fera les frais.

Une application intéressante des métaux colloïdaux est le collargol, per os ou en frictions cutanées.

Dans ce groupe, on peut ranger, en raison de la similitude de l'action de choc, les injections de *caséïne*, de *lait* ou de *peptone*. On peut faire les mêmes remarques que pour l'or colloïdal.

C) Récemment, l'*Iodobismuthate de quinine* (QUINBY), a été introduit dans la thérapeutique de la typhoïde par SAHLI. Cet auteur a publié des résultats intéressants, qui ont du reste été confirmés par les essais tentés à la clinique des maladies contagieuses de Montpellier, par notre maître, Monsieur le professeur agrégé JANBON.

Toutefois, il faut se garder de l'exagération et de conclure comme SAHLI « qu'il n'oserait plus à l'heure actuelle, traiter de fièvre typhoïde sans quinby ».

D) Les *arsénobenzènes* ont été enfin essayés par quelques auteurs. Nous devons signaler les tentatives de MICHAUX et VERRIER, de WOHLERS et AUDÉOUD, de JACOB et SPANJI (cité par S. de SÈZE). Des cas isolés de fièvre typhoïde traitée par le 914 ont été publiés par MILLIAU, par LABERNARDIE et R. ANDRÉ.

Les heureux effets obtenus par ces composés dans d'autres infections (streptococcie, grippe, gonococcie, suppurations bronchopulmonaires...) mais surtout dans la fièvre de Malte (VEDEL et VIDAL, RIMBAUD et Anselme MARTIN) ont incité Monsieur le professeur agrégé JANBON et ses collaborateurs à les essayer dans la fièvre typhoïde. Ce sont les résultats obtenus dans son service qu'il nous a conseillé d'étudier pour en faire l'objet de notre thèse.

DÉUXIEME PARTIE

LA CHIMIOThERAPIE ARSENICALE DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

I. — INDICATIONS

Excitant de la nutrition, fixateur du fer, l'arsenic trouve, depuis longtemps, des applications thérapeutiques efficaces. Son action tonique est classique et utilisée empiriquement (arsénicophages du Tyrol) elle fait merveille dans certains états de débilitation organique, cachexie, anémie, états prébacillaires. Les maladies diathésiques comme l'eczéma, le psoriasis, bénéficient, elles aussi, de cette thérapeutique, mais c'est surtout dans les infections qu'elle compte des succès de plus en plus nombreux.

A) *Spirillozes*. — Les spirilles sont remarquablement sensibles aux sels arsenicaux.

ERLICH n'a-t-il pas parlé un peu emphatiquement du rôle de « *therapia sterilisans magna* » que devait jouer son remarquable 606 vis-à-vis de la syphilis?

L'action spirillicide se fait encore sentir sur le fuso-spirille de Vincent, le tréponème partenus du Pian, du Sodoku, le spirochète d'Obermeier, du typhus recurrent, en un mot sur toutes les affections à spirilles.

B) *Bacilles*. — L'action si remarquablement spirillicide a tenté les cliniciens qui ont étendu cette thérapeutique avec des succès beaucoup moins remarquables, en général, aux affections bactériennes.

Certaines formes de tuberculoses torpides non évolutives, sont heureusement influencées par ce médicament.

Les streptococcies dont le traitement est en général si décevant ont aussi été traitées par l'arsenic. Il semble que c'est surtout à l'*infection puerpérale* que les arsenicaux doivent des succès (BRUHL et MICHAUD, LAPERVANCHE).

Le traitement des *staphylococcies* (septicémies, pyélonéphrites surtout) par l'arsenic est encore à l'étude, de même que celui des *colibacillooses*.

Certaines suppurations broncho-pulmonaires polybactériennes sans anaérobies ont été fort améliorées par les novarsénicaux.

Mais c'est surtout la fièvre de Malte qui réagit très heureusement à la thérapeutique arsénicale. C'est principalement l'école de Montpellier qui s'est intéressée à ce mode de traitement (VEDEL et VIDAL, LISBONNE; RIMBAUD, thèses de PAUZIER, 1931, et de GOURGAS, 1932).

Enfin, les infections à *bacille d'Eberth* ont donné lieu à quelques essais thérapeutiques par les arsénobenzènes.

C) *Parasites sanguins*. — L'arsenic joue un rôle de premier plan dans le traitement des *trypanosomiasés*.

Le traitement spécifique du *paludisme* reste sans conteste la quinine. Mais l'arsenic doit toujours s'associer au traitement quinique, sous toutes ses formes d'ailleurs. Il semble bien qu'il soit non pas parasiticide (LAVERAN), mais essentiellement tonique dans une affection aussi longue et anémiant que le paludisme.

De même la *dyssenterie amibienne* et les diverses *leishmaniosés* qui relèvent essentiellement de la stibiothérapie.

bénéficient sans conteste de l'arsenic comme adjuvant de choix.

D) *Affections à germe inconnu.* — Enfin, l'arsenic a été préconisé dans de nombreuses affections à germe inconnu.

La *scarlatine*, le *zona*, la *névrauxite épidémique*, la *grippe* ont été ainsi traités. Il semble que l'affection à retenir dans ce groupe est la maladie ourlienne (sans d'ailleurs évoquer une étiologie spirillaire dont la fausseté est aujourd'hui prouvée):

II. — LES DIVERS COMPOSÉS ARSENICAUX

L'arsenic est à la base de multiples combinaisons chimiques que l'on peut ranger sous deux chefs: combinaisons minérales et combinaisons organiques. Il faut d'emblée insister sur l'importance inégale de ces deux sortes de combinaisons, du moins sur le sujet qui nous occupe. Les arsénicaux organiques et surtout les arsénobenzènes sont en effet, de beaucoup les plus usités dans la chimiothérapie anti-infectieuse.

a) *Arsénicaux minéraux.* — Ce sont les plus anciennement connus. Ils comprennent :

L'acide arsénieux (granulés de DIOSCORIDE, liqueur de BOUDIN);

L'arséniate de soude (liqueur de PEARSON);

L'arséniate de fer (pilules de BIETT);

L'arsénite de potassium (liqueur de FOWLER);

Le triiodure d'arsenic (liqueur de DONOVAN-FERRARI).

A cette liste, assez indigente, s'oppose le groupe très nom-

breux et qui s'accroît d'années en années des combinaisons organiques.

b) *Arsénicaux organiques*. — C'est à Arnaud GAUTIER que l'on doit la découverte et la possibilité des combinaisons organiques arsénicales. Cette voie fut très féconde et on peut dire aujourd'hui que le domaine de la chimie organique est infini. Les combinaisons organiques ont l'immense avantage sur les minérales d'être beaucoup moins toxiques que celles-ci pour une teneur en arsenic beaucoup plus élevée. Ils comprennent les dérivés de la série grasse (*cacodylate*, *méthylarséniate*), mais surtout de la série aromatique. Ces dérivés paraissent tirer leur activité thérapeutique de la présence du noyau benzénique avec chaîne latérale capable de fixer les composés sur les cellules parasitaires. Ces composés aromatiques sont au nombre de deux :

1° *Les pentavalents* (c'est-à-dire ceux qui dérivent de l'acide phénylarsénique, dans lesquels l'arsenic joue le rôle d'élément pentavalent). Le chef de file de ce groupe est représenté par l'*atoxyl* (BECHAMP), puis viennent l'*hectine*, le *stovarsol*, et l'*acétylarsan*.

2° *Les trivalents*, c'est-à-dire les derniers arsénoïques provenant de l'union de 2 noyaux benzéniques soudés au moyen de 2 atomes d'arsenic.

Ce groupe comprend :

L'arsénobenzol (606, Salvarsan) ;

Le novarsénobenzol (914, néosalvarsan) ;

Le sulfarsénobenzol ;

Le galyl, etc...

III. — MODE D'ACTION DES ARSENICAUX DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

L'heureux effet d'une thérapeutique est assez facile à affirmer. Par contre, préciser par quel mécanisme intime un médicament a fait rétrocéder une affection est toujours œuvre difficile, qui touche aux grands problèmes vitaux. On peut cependant assez logiquement envisager dans toute maladie infectieuse deux facteurs; l'organisme d'une part, et le germe d'autre part. Cette division, quoique par trop simpliste, permet d'envisager clairement les mécanismes thérapeutiques.

Action sur le germe d'abord. — L'action parasiticide de l'arsenic est aujourd'hui bien établie. Les travaux mémorables d'ERLICH sur l'action spirillicide des arsénicaux organiques est aujourd'hui classique. La même action a été étudiée par d'autres auteurs vis-à-vis d'autres germes. Il semble bien que, dans la syphilis, cette action est au premier plan dans les résultats remarquables de la thérapeutique arsenicale.

Action sur le terrain. — L'organisme ne reste pas inactif devant l'introduction d'arsenic dans son intimité. A l'action nette parasitotrope s'ajoute une non moins nette action organotrope. Cette action d'ailleurs se manifeste d'une manière très diverse, contradictoire même, suivant les doses. C'est une loi de pharmacologie générale. C'est ainsi qu'on arrive à déterminer la dose curative que nous envisageons. Certains auteurs ont dissocié à tort une action toni-stimu-

lante et une action parasitaire donnée par une forte dose d'arsenic.

L'action tonique est très anciennement connue et employée depuis fort longtemps, non seulement dans la vieille pharmacopée, mais encore dans le populaire (arsénicophages). L'arsenic est un excitant des fonctions cellulaires. Le résultat global est une stimulation générale de l'organisme et de ses différentes fonctions (digestion, circulation, respiration, nutrition). C'est un analeptique de premier ordre et un excitant de l'hématopoïèse.

A côté de cette action que l'on peut qualifier de générale, on est en droit d'envisager l'action de l'arsenic sur certains tissus en particulier. L'arsenic exerce en effet, une excitation remarquable sur la reproduction et la vitalité des cellules blanches du sang et du tissu conjonctif, dont on sait l'importance dans la lutte anti-infectieuse.

De même, son action sur les cellules de Küppfer, et sur l'ensemble du système réticulo-endothélial est manifeste.

En résumé, *c'est à la fois par son germotropisme, par son action tonique générale, et par son pouvoir excitateur de la phagocytose que se manifestent les heureux effets de la médication arsenicale dans la thérapeutique des maladies infectieuses.*

TROISIEME PARTIE

LE NOVARSENOENZOL

I. — HISTORIQUE

Le novarsénobenzol a été une des plus heureuses réalisations de la synthèse organique.

Devancé par la découverte de l'arsénobenzol 606 en 1912, le novarsénobenzol 914 marque un progrès sur le premier corps de la série des arséniques que nous devons aux travaux d'ERLICH, grâce à sa moindre toxicité, à sa stabilité plus grande, et à sa neutralité qui en font un médicament plus maniable et plus assimilable pour l'organisme humain.

Nous avons vu plus haut que les arsénicaux organiques l'emportaient de beaucoup sur les composés métalliques quant aux indications thérapeutiques. A la fin du XIX^e siècle, lorsque la pharmacologie cessa d'être une science empirique pour devenir une science exacte, il fut démontré que les deux conditions d'un bon médicament dépendaient de la présence d'un groupement pharmacodynamique actif, et d'un écart suffisant entre la dose curative et la dose toxique. On s'efforça donc de réaliser des médicaments dont la dose curative fut supérieure à la dose toxique.

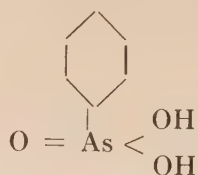
GAUTIER découvrit que, pour les composés arsénicaux,

ces conditions étaient réalisées lorsque l'arsenic était rattaché à un radical organique cyclique ,et ERLICH finit par découvrir le novarsénobenzol, où la dose curative est $1/56^e$ de la dose toxique

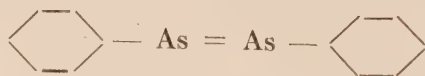
II. — COMPOSITION CHIMIQUE

Si nous voulons situer le novarsénobenzol dans le cadre auquel il appartient, il faut rappeler qu'il dérive non de la série grasse, comme le cacodylate ou l'arrhénal, mais de la série aromatique, dont nous connaissons les deux sous-groupes:

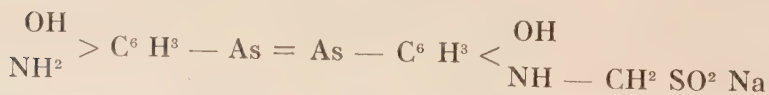
Les pentavalents à noyau benzolique unique:



et les trivalents à noyaux doubles réunis par deux atomes d'arsenic



Le dioxy-diamino-arsénobenzol monométhylène sulfoxy-late de sodium, ou novarsénobenzol est comme nous le voyons, un composé arsenical trivalent réduit par le formaldéhyde sulfoxyate de sodium.



d'où résulte l'avantage d'une stabilité plus grande que celle du 606 très facilement oxydable.

Le novarsénobenzol contient de 19,5 à 22 % d'arsenic et 12 % de soufre. C'est une poudre jaune clair, soluble dans l'eau; il s'oxyde assez rapidement au contact de l'air et l'on considère que la solution formée extemporainement ne doit plus être utilisée après 10 minutes.

III. — MODE D'ADMINISTRATION

L'emploi très fréquent du novarsénobenzol dans la syphilis nous rend actuellement ce médicament familier à manier.

On sait que la voie d'élection est l'injection intraveineuse, cependant la voie sous-cutanée et la voie intramusculaire sont utilisables à condition d'employer un solvant spécial.

L'administration se fait par doses progressives en commençant par 0 gr. 15 pour les adultes, et 0 gr. 05 pour les enfants, à intervalles de 5 jours en moyenne. Mais ce ne sont que des règles générales et, en pratique, la posologie varie suivant l'affection que l'on veut traiter, l'âge et le poids du sujet, et nous indiquerons plus loin comment nous avons employé le novarsénobenzol dans nos cas de dothiënenthérie .

IV. — ACCIDENTS DE LA MÉDICATION

Pour qu'un médicament donne le maximum de succès à celui qui l'emploi, il faut que soient connus ses dangers et ses contre-indications.

En ce qui concerne le novarsénobenzol, ses dangers tiennent, soit à sa composition même, soit à l'état du sujet auquel il s'adresse.

C'est pourquoi nous allons rappeler ici les principaux accidents de la médication, et envisager leur pathogénie pour savoir dans quels cas nous devons écarter le novarsénobenzol de la thérapeutique de la dothiënenthérie.

Éliminons d'abord les accidents dus à des produits im-

purs ou à des solutions faites trop longtemps à l'avance, le novarsénobenzol s'étant oxydé à l'O² de l'air, écartons aussi les malaises ressentis par un malade au cours d'une injection faite trop rapidement ou sans précautions, le malade n'étant pas à jeun.

A) *Accident aigu de choc, crise nitritoïde.* — Manifestation d'allure dramatique, mais heureusement rare, son apparition est précoce, pendant l'injection ou immédiatement après. L'injection sous-cutanée d'adrénaline calme rapidement les symptômes.

Souvent la crise nitritoïde emprunte des formes atypiques ou atténuées: ainsi elle peut se manifester uniquement par de la diarrhée ou du larmolement. On a décrit la forme à syncope d'emblée ou nitritoïde blanche, et la forme hémorragique très grave, avec hématomés abondantes et répétées. D'autres fois elle réalise l'œdème aigu du poumon. Malgré le polymorphisme de cet accident, on retrouve toujours le symptôme de congestion qui la fait classer au nombre des chocs colloïdo-clasiques.

B) *Accidents nerveux.* — Il en est de banaux: la céphalée, qui peut accompagner toutes les manifestations d'intolérance au novarsénobenzol. Ce symptôme prend une acuité toute particulière dans l'apoplexie séreuse ou accident du troisième jour; elle s'accompagne alors de fièvre élevée, de crises subintrantes d'épilepsie, puis surviennent le coma et la mort.

C) *Accidents d'intolérance digestive et hépatique.* — Les plus communs sont les vomissements et la diarrhée, qui surviennent le jour même de l'injection ou quelques jours après. Ils expriment l'intoxication arsenicale chez des sujets intolérants à ce médicament et commandent, s'ils se répètent, l'arrêt de la médication.

L'ictère peut affecter tous les types; ictère catarrhal bé-

nin, ictère infectieux avec fièvre élevée, ictère grave avec érythèmes morbilliformes ou scarlatiniformes, purpura ou hémorragies profuses.

L'ictère survient toujours chez des prédisposés hépatiques. L'ictère grave, qui se voit surtout au cours de traitements antisypilitiques, est rapporté par beaucoup d'auteurs à la lésion élective du foie par le tréponème; d'autres en font un accident toxique.

D) *Accidents cutanés et sanguins.* — Nous avons déjà signalé les érythèmes et le purpura, qui accompagnent les accidents hépatiques graves. Citons encore l'érythème du 9^e jour, affectant le type morbilliforme ou scarlatiniforme, et s'accompagnant de fièvre.

Millian et ses élèves regardent cet érythème comme une manifestation de microbisme latent, et non comme un accident d'intoxication.

Enfin l'atteinte des éléments du sang n'est pas rare. On voit des anémies graves: anémies hémorragiques ou agranulocytose, ces accidents ont fait porter ce jugement que l'arsenic et particulièrement les arsénobenzols étaient des armes à double tranchant, puisque à côté d'une action anti-anémique incontestable, son abus ou simplement son emploi chez des sujets particulièrement intolérants pouvaient entraîner les graves manifestations que nous venons de citer.

E) *Accidents rénaux.* — Ils sont de deux sortes: c'est soit l'albuminurie simple, soit la néphrite aiguë avec douleurs lombaires, hématuries, albuminurie, et cylindrurie. Ces accidents relèvent d'une fragilité du rein par atteinte antérieure, mais parfois surviennent d'emblée chez des sujets à reins apparemment sains,

V. — PATHOGENIE DES ACCIDENTS

Nous avons déjà signalé au cours de leur énumération les causes possibles de ces accidents. Toutefois il semble que nous puissions les réunir en trois groupes:

1° Les accidents d'origine toxique à proprement parler, soit par atteinte rénale, soit surtout par atteinte hépatique (les accidents dus à une dyscrasie sanguine n'étant pas un cas particulier de ce deuxième mécanisme).

2° Les accidents d'ordre idiosyncrasique, certains sujets paraissent très sensibles à la médication arsénobenzolée, en raison du mauvais état de leur appareil neuro-végétatif. Sans doute, ces malades sont souvent de petits insuffisants hépatiques, mais cette condition n'est pas obligatoire, et le mécanisme pathogénique reste, en tout cas, d'ordre vasomoteur.

3° Des accidents de pathogénie plus discutables, et dont l'explication la plus plausible paraît se trouver dans la théorie dite du « biotropisme » de MILLIAN.

Ainsi nous pouvons voir une albuminurie d'alarme ou une néphrite aiguë traduire un trouble fonctionnel ou lésionnel du rein; mais surtout se produisent des accidents très divers dans leurs manifestations, et qui paraissent tous être rattachés à une insuffisance hépatique, celle-ci étant beaucoup moins le fait d'une intoxication directe de la cellule hépatique par l'arsenic que d'une prédisposition hépatique du sujet, ou d'une infection antérieure des voies biliaires. En effet, la crise nitritoïde ou ses équivalents sont des troubles vasomoteurs aigus et reproduisent plus ou moins fidèlement le choc colloïdocalasique de WIDAL. Or, on sait que ces chocs surviennent chez des su-

jets à terrain hépatique ou arthritique et qui font volontiers des manifestations de déséquilibre vago-sympathique.

A un degré de plus, s'il s'agit d'un sujet ayant eu auparavant des signes évidents d'insuffisance hépatique ou des manifestations d'infection des voies biliaires (lithiase, subictère) nous pourrions voir se produire au cours d'un traitement arsénobenzolique des ictères bénins, infectieux ou graves, des érythèmes, du purpura, des anémies graves. La glande hépatique ne pourra plus jouer son rôle antitoxique en face de l'arsenic, sa fonction hématopoiétique troublée, elle aussi, n'assurera plus la protection des éléments sanguins; le novarsénobenzol pourra alors jouer un rôle nocif: action anticoagulante sur le sang, altération des organes hématopoiétiques.

Enfin, retenons dans ces manifestations la notion d'infection antérieure; infection du foie ou des voies biliaires. Les théories de MILLIAN et de ses élèves éclairent bien cette question des accidents de la médication arsenicale. Les faits cliniques leur donnent presque toujours raison en ce qui concerne l'ictère grave et l'érythème du 9^e jour, au cours du traitement antisyphilitique par le novarsénobenzol.

Les considérations ci-dessus, que nous réduisons à un bref aperçu, devront nous guider dans l'application que nous voulons faire de ce médicament à la dothiéntérie.

VI. — CONTRE-INDICATIONS DU NOVARSÉNOBENZOL

L'état défectueux des reins et du foie sont des contre-indications communes à tout traitement arsénobenzolique, mais en particulier lorsqu'il s'agit de la typhoïde.

En effet, nous savons la fréquence des poussées congestives du début, entraînant de petites hémorragies intesti-

nales, l'hépatomégalie et l'albuminurie fréquentes. Ces troubles survenant sur un organisme sain ne sont pas des contre-indications à la chimiothérapie arsenicale. Mais chez des prédisposés ils risqueraient de déclencher des formes graves hémorragiques ou des complications hépatiques ou rénales sérieuses; à plus forte raison quand la maladie affecte d'emblée ces formes cliniques, devons nous proscrire le novarsénobenzol, surtout dans les syndromes hémorragipares où l'action anticoagulante et vaso-dilatatrice de l'arsenic entraînerait à coup sûr de graves dangers.

QUATRIEME PARTIE

LE TRAITEMENT DE LA FIEVRE TYPHOÏDE PAR LE NOVARSÉNOBENZOL.

Devant l'échec indiscutable des traitements biologiques dans le traitement de la fièvre typhoïde confirmée il était tout naturel de s'adresser aux nombreuses combinaisons que la chimie moderne, met à notre disposition. Les essais de chimiothérapie de la fièvre typhoïde résultent de l'inefficacité des autres méthodes.

Les heureux effets obtenus par les arsénobenzènes dans d'autres infections, mais surtout dans la fièvre mélitococcique, justifiaient l'essai de ce médicament dans la fièvre typhoïde. Un certain nombre d'expérimentations « in vitro » démontrent l'action antiseptique exercée par le novarsénobenzol sur les cultures des germes du groupe EBERTH et COLI.

I. — EXPÉRIMENTATIONS « IN VITRO »

L'action germicide des arsenicaux et particulièrement des arsénobenzènes date de quelques années déjà.

ERLICH avait dès 1900 étudié le pouvoir spirillicide de l'arsénobenzol. Les essais s'étendirent donc d'abord aux

spirochètes (fièvre récurrente, spiriles des poules). L'action toxique vis-à-vis des espèces bactériennes sont plus récentes. En 1918, le docteur BRUHL orientait les recherches de son élève MICHAUX vers la mesure du pouvoir anti-infectieux du novarsénobenzol envers les espèces bactériennes les plus communes pendant l'épidémie de grippe qui sévissait alors.

Leurs essais répétés portèrent alors sur le streptocoque, le staphylocoque, le proteus, et un diplocoque constamment retrouvé dans le sang des grippés.

Ils ontensemencé largement et de façon identique chacune des souches dans le tube contenant de l'eau et du novarsénobenzol aux dilutions de 1/500, 1/1.000, 1/2.000, 1/5.000. Un tube témoin complétait chaque série.

Ces cultures mises à l'étuve pendant 24 heures, étaient ensuite examinées sur lames etensemencées par stries avec une anse de Poative en boîte de Petri sur gélose-ascite.

Ces auteurs conclurent que le novar en théorie n'est bactéricide qu'à 1/1.000 pour le streptocoque, et 1/500 pour le staphylocoque en 24 heures. Ils ne se bornèrent pas à recueillir de leurs expériences ce fait brutal et d'un intérêt pratique à peu près nul, que le novar était bactéricide à un taux spécial contre telle espèce microbienne. Ils firent remarquer qu'avec des dilutions beaucoup plus faibles, 1/5000 par exemple, le novarsénobenzol avait encore une action réelle et nette sur le streptocoque, qu'il ne tue pas, mais qu'il entrave dans son développement.

Avant eux, LUCKS étudiant le pouvoir antiseptique du novar contre le staphylocoque, le diplocoque lancéolé et le méningocoque, avait indiqué des résultats analogues.

Il faut remarquer, d'ailleurs, qu'on ne vise pas à stériliser radicalement un organisme en quelques heures. « On emploie des doses d'antiseptique qui tendent à affaiblir le

germe sans le tuer, mais qui par là même sont facilement supportées par l'organisme ». (Professeur CARNOT).

L'action des antibiotiques injectés reste obligatoirement jusqu'ici partielle et limitée, touchant le microbe :

- ou bien dans sa faculté de reproduction;
- ou dans sa virulence;
- ou dans l'une ou plusieurs de ses propriétés;
- ou, enfin, dans sa vitalité, en ne le tuant qu'à un stade déterminé de son cycle.

La dose d'antiseptique qui sans tuer la culture empêche toute prolifération du germe s'appelle la « dose empêchante ». C'est cette dose qui sert de mesure au pouvoir antiseptique.

L'action *in vitro* du novarsénobenzol sur le bacille d'Eberth a été minutieusement étudiée dans la belle thèse de VERRIER (Paris 1930) dont nous reproduisons in extenso les principaux passages :

« Nous avons noté au cours de nos recherches toute dose qui sans arrêter d'une façon absolue la prolifération des germes étudiés, diminuait cependant celle-ci d'une façon constante et nette. Et nous disons que c'est l'action de cette dose minuscule (plus proche du taux réel des solutions circulantes *in vivo*) qui mérite seule notre étude et notre attention

Cette dose, nous l'avons appelée dose *empêchante partielle*, et ce pouvoir qu'elle a d'empêcher la multiplication des germes, nous l'appelons *pouvoir d'entrave*.

Nous avons noté aussi l'action de la dose infime qui tout en diminuant le plus souvent le nombre des colonies microbiennes, en retarde l'apparition d'une façon constante de 48 heures et plus. Ce pouvoir, nous l'avons naturellement appelé *pouvoir retardateur*.

Nous avons tenu le plus grand compte de la dose minima, qui *in vitro* a pu arrêter la reproduction de cultures vieilles de plusieurs jours. C'est la dose *bactéricide partielle*

En agissant ainsi, nous ne nous sommes pas rapprochés des conditions d'action du 914 *in vivo*, en nous servant, non plus comme les expérimentateurs précédents, de sérum physiologique ou d'eau, mais de bouillon peptoné, milieu qui contient, comme le sang, des albumoses et un peu d'oxygène.

Nos souches microbiennes étaient toujours jeunes de 12 à 24 heures et issues elles-mêmes de souches jeunes. Les cultures primitives venaient de l'Institut Pasteur.

Nous avons remarqué qu'une solution de novarsénobenzol se conservait près de 48 heures dans un tube fermé avec un tampon de coton sans montrer d'altération, mais que passé ce délai, il se produisait des transformations chimiques. Nous n'avons donc relevé les résultats que des cultures de 48 heures au maximum...

Nous avonsensemencé successivement en bouillon peptoné nos quatre espèces (EBERTH, paratyphique A et B, Coli) dans autant de séries de tubes additionnés de novarsénobenzol aux dilutions : 1/500, 1/1000, 1/2000, 1/5000, 1/10000, 1/50000; un tube témoin de bouillon ordinaire était ensemencé à son tour et adjoint à chaque série.

L'ensemble de nos cultures étiquetées (28 tubes) était mis à l'étuve pendant 18 heures et retiré ensuite. En même temps que nous faisons un étalement sur lames avec grain, nous réensemencions par stries le contenu respectif de chaque tube en autant de boîtes de Petri. Ces boîtes gélosées étaient immédiatement remises à l'étuve. Nous avons constaté :

- 1° De très rares bactéries, mortes sans doute, aux fortes dilutions;
- 2° Des batonnets nombreux et bien développés dans les dilutions;
- 3° Des batonnets nombreux et bien développés dans les dilutions faibles et les tubes témoins.

L'examen des boîtes de PETRI après 12 heures d'étuve montrait à peu près constamment :

Dilutions	Eberth	Para A	Para B	Coli
1/500	0	0	0	0
1/1000	0	0	0	0
1/2000	0	0	0	10
1/5000	0	0	0	50
1/10000	25	10	10	100
1/50000	100	25	50	200
Témoins	200	200	200	200

Au bout de 24 heures, les boîtes témoins contenaient des colonies plus larges fusionnées, que nous n'avons pas jugé à propos de compter, nous en marquons 200 en général, et les autres présentaient :

Dilutions	Eberth	Para A	Para B	Coli
1/500	0	0	0	0
1/1000	2	1	2	0
1/2000	5	2	2	15
1/5000	5	10	10	60
1/10000	30	10	10	200
1/50000	100	50	50	200
Témoins	200	200	200	200

Si au lieu de laisser séjourner nos tubes de bouillons 18 heures à

l'étuve avant d'ensemencer, nous n'ensemencions qu'au bout de 48 heures, les résultats étaient sensiblement meilleurs. Et laisse-t-on séjourner les boîtes de PIETRI à l'étuve 48 heures et plus, il ne nous était pas donné de constater une seule colonie à la dilution de 1/2000.

Nous concluons déjà que le novarsénobenzol a un pouvoir bactéricide absolu par les espaces qui nous intéressent au taux de 1/500 pour cultures de 18 heures, et au taux de 1/2000 pour cultures de 48 heures.

De cette série d'expérimentations, nous relevons en plus deux actions, qui pour n'être qualifiées que de secondaires dans les traités de bactériologie n'en sont pas moins réelles et nettes.

1° *Retard considérable du développement des colonies à toutes les dilutions* comparativement aux témoins. Le novarsénobenzol à faible dose possède donc un sérieux *pouvoir retardateur*.

2° Grosse entrave apportée par le novarsénobenzol à la prolifération des colonies, qui restent presque toujours, à toutes les dilutions en nombre inférieur aux témoins. Le novarsénobenzol possède donc un *pouvoir d'entrave* des plus nets.

Ce pouvoir se manifeste encore nettement à la dilution de 1/50000 presque homéopathique.

Nous avons ensuite refait les mêmes expériences, mais cette fois avec des cultures vieilles (nos semences provenaient de cultures sur gélose, vieilles de 4 à 5 jours). Voici le résultat de nos numérations de colonies poussées en boîte de PETRI, après 48 heures d'étuve.

Dilutions	Eberth	Para A	Para B	Coli
1/500	0	0	0	0
1/1000	0	0	0	0
1/2000	0	0	0	0
1/5000	2	0	0	0
1/10000	2	0	0	0
1/50000	25	5	3	10
Témoins	180	150	180	200

De par cette dernière observation nous sommes amenés à conclure que le 914 a :

Un *pouvoir bactéricide partiel* formidable s'exerçant sur les cultures vieilles. En effet, il inhibe presque tous les germes qui nous intéressent à la dilution de 1/50000 et les tue tous à la dilution de 1/10000.

Nous avons ensuite, par une nouvelle expérience, fait la synthèse de toutes les autres.

Nous préparons des cultures en bouillon additionné de novarsénobenzol de telle façon que sa dilution soit de 1/20.000 (taux approximatif des doses circulantes in vivo) puis nous prenons nos

dispositions pour que ces cultures soient âgées de 12, 24, 36, 48 et 60 heures.

Les deux séries de boîtes sont mises à l'étuve 48 heures environ, puis nous faisons la numération des colonies.

	Série témoin (gélose)	Série expérience (gélose + novar)
Culture de 12 heures	50 colonies	35 colonies
Culture de 24 heures	100 »	30 »
Culture de 36 heures	100 »	15 »
Culture de 48 heures	80 »	0 »
Culture de 60 heures	50 »	0 »
Total	380 colonies	80 colonies

Nous ne pouvons pas conclure qu'il pousse exactement 80 microbes là où sans novarsénobenzol il aurait poussé 380, car nous n'avons pas tenu compte de ce que la vitesse de reproduction des bactéries jeunes est supérieure à celle des vieilles; mais le moins que nous puissions affirmer c'est qu'en 3 jours avec ou sans novar, la différence est énorme. Si les choses se passent *in vivo* comme nous venons de le voir *in vitro* (et nous avons tendance à le croire) le novarsénobenzol est un anti-infectieux interne sérieux ».

Après cela, l'auteur a essayé de mesurer l'action du novarsénobenzol sur la virulence du seul bacille d'Eberth, par des inoculations aux cobayes. Pour cela, il s'est servi de cultures pures témoins, et de cultures additionnées de novar à dilutions variables) et il conclut:

« Nous concluons donc que le novarsénobenzol au taux minime de 1/20.000 voisin du taux de dose circulante, exerce une action sérieuse sur la virulence du bacille d'Eberth.

Nous concluons que l'action anti-infectieuse du novarsénobenzol, pour nette et puissante qu'elle soit, reste lente et qu'il faut la prolonger. Il n'agit guère sur la génération des germes qu'il rencontre que lorsque ceux-ci ont eu le temps de vieillir. Il atténue la virulence des microbes qui ont eu le temps de pousser dans sa solution. Il entrave et retarde la multiplication des germes, mais ce n'est qu'après un délai suffisant qu'on peut constater ce résultat d'ensemble ».

Le temps reste donc le facteur le plus important presque

sine qua non, des succès de toute thérapeutique par le novarsénobenzol. C'est pourquoi nous estimons que dans une infection lente, telle une fièvre typhoïde ou une colibacillémie, ce médicament est appelé à jouer un rôle autrement efficace qu'au cours des septicémies à allures rapides comme l'infection puerpérale.

II. — TENTATIVES THERAPEUTIQUES ANTERIEURES

Dans ce chapitre nous passerons en revue les diverses observations de typhoïde jusqu'ici publiées dans lesquelles le novarsénobenzol a été utilisé.

Dès 1915 Jacob MUNCH publiait en Allemagne une statistique impressionnante. Cet auteur conclue d'une façon certaine et indéniable que le néosalvarsan possède une action favorable sur l'état général et l'état subjectif du malade qu'il améliore considérablement. Les troubles psychiques sont surtout bien influencés. Il n'a jamais relevé d'accident dû à la médication. Les seuls insuccès ont été dûs aux complications.

Plus récemment, en 1927, un auteur suédois, SPANJİ a publié d'une façon très imprécise, ses résultats du traitement de 400 malades atteints d'infections éberthiennes. Sans donner de statistiques, cet auteur déclare qu'en général et surtout si le traitement a eu lieu dans la première semaine, celui-ci amène toujours une baisse de température qui dure de 12 à 36 heures. Dans presque tous les cas, le néosalvarsan raccourcit la période fébrile de la maladie, et souvent amène la guérison dans l'espace d'une semaine. Quand il s'agit de bacilles paratyphiques A ou B, les résultats sont les mêmes. Il n'a jamais enregistré d'accidents dûs au néosalvarsan. Il ne reconnaît aucune contre-indication, pas même l'hémorragie intestinale.

LEITNER, autre auteur suédois (cité par SPANJİ) aurait obtenu des succès dans la désinfection des porteurs de germes typhiques.

Viennent ensuite les observations de BRUHL et de MICHAUX, relatée dans la thèse de VERRIER (déjà citée). Cet auteur collige aussi 5 observations et d'après ses résultats :

« les troubles psychiques sont les éléments contre lesquels le novarsénobenzol semble agir avec le plus d'effet. Dans presque tous les cas cités, une injection, deux au plus, amena la sédation des phénomènes délirants.

« L'état subjectif des malades est toujours favorablement influencé. Le malade se sent mieux, sort de sa torpeur, reste calme sans être prostré, recouvre un peu d'appétit et souffre moins. La température est efficacement combattue. La défervescence se fait doucement, en lysis assez rapidement. On enregistre presque toujours une baisse de 1° à 2° dans les 48 heures qui suivent l'injection. Dans tous nos cas la température est revenue à la normale après la troisième injection. Les diarrhées sont toujours bien influencées, et cèdent rapidement. Le cœur s'améliore dès le premier jour du traitement. La rate revient plus lentement à son volume normal. Les complications locales ou générales dues à une infection surajoutée (pneumonie, abcès....) ne sont pas influencées par le traitement mais ne semblent pas être une contre-indication. Les complications locales de l'infection éberthienne (parotidite) ont semblé résister au traitement ».

WOHLERS et AUDEOUD (de Genève) ont ensuite, en 1933, fait quelques essais thérapeutiques intéressants sur ce sujet. Ils ont en 1930-31 traité 20 cas de fièvre typhoïde par le novarsénobenzol. Ils signalent surtout les heureux effets obtenus sur la courbe thermique dès la première ou seconde injection. Voici leurs conclusions :

« Le novarsénobenzol raccourcit notablement la période fébrile, augmente les chances de guérison et semble donner de meilleurs résultats que la balnéothérapie. Il est toujours bien toléré. Une des conditions premières du succès consiste dans la précocité de l'application ».

Enfin des cas isolés de fièvre typhoïde traités par le novarsénobenzol ont été publiés par MILIAU, par LABERNARDIE, et Z. ANDRÉ.

CINQUIEME PARTIE

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Clinique des maladies contagieuses
Professeur agrégé JANBON

L... J..h. 20 ans, fièvre typhoïde (Eberth), gravité moyenne.
Entré le 6 février 1935 au 10^e jour de la maladie.

Etat à l'entrée. — Toux, météorisme abdominal, pas de
tuphos, pas de gargouillements dans la fosse iliaque droite,
ni taches rosées. A l'auscultation: bronchite à droite.

Pouls: 120. Température: 39°3. T. A.: 11-7.

Evolution. — Lendemain de l'entrée: délire, assourdisse-
ment du premier bruit, pouls dicrote; ces signes ne persis-
tent pas.

Urines: traces d'albumine.

Traitement. — Balnéothérapie.

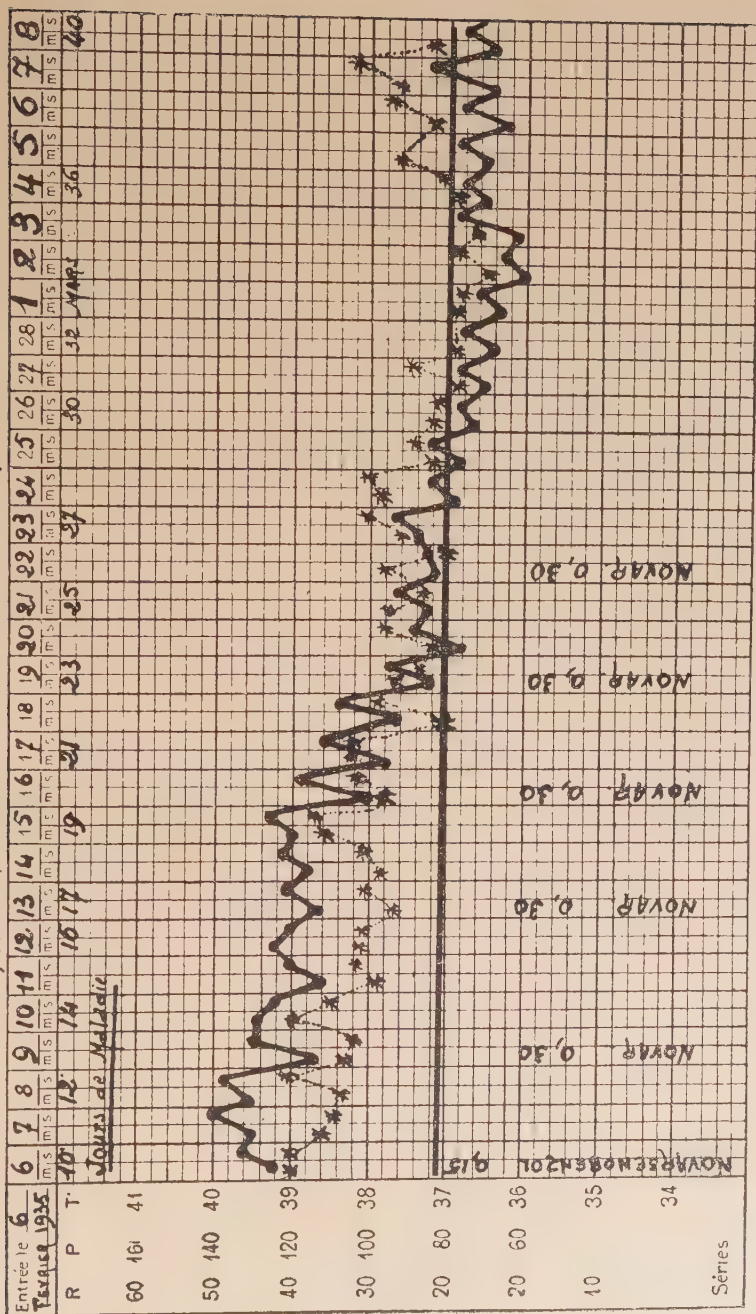
Arsénothérapie. — 0,15 de novarsénobenzol le 10^e
jour de la maladie, et 0,30 les 13^e, 17^e, 20^e, 23^e et 26^e jours.

Résultats. — La température descend en lysis à partir de
la quatrième injection.

La période fébrile a duré 27 jours. Convalescence nor-
male.

L..... Jean, 20 ans

Obs N° 1197



OBSERVATION N° 2

Clinique des maladies contagieuses
Professeur agrégé JANBON

T... P..., f. 18 ans. Fièvre typhoïde (Eberth), forme légère chez une vaccinée par voie buccale. Entrée le 5^e jour de la maladie le 5 juillet 1933.

Etat à l'entrée. — Constipation, gargouillements dans la fosse iliaque droite, pas de taches rosées, pas de tymphos.

Cœur normal.

Pouls: 80. Température :38°5. T.A.: 11,5 — 7.

Evolution. — Légère épistaxis, amélioration rapide.

Traitement. — Pas de bains. Sérum de Rodet, 20 cc. le 7^e jour de la maladie, 10 cc. le 8^e jour.

Arsénothérapie. — 0,15 de novar le 9^e jour de la maladie, 0,30 le 12^e jour, et 0,45 le 15^e jour.

Résultat. — La température diminue nettement après la première injection et cesse après la troisième.

Durée de la période fébrile: 16 jours. Convalescence normale.

OBSERVATION N° 3

Clinique des maladies contagieuses
Professeur agrégé JANBON

A. P., f., 28 ans, fièvre typhoïde (Eberth), forme sévère. Entrée au 12^e jour de la maladie, le 11 décembre 1934.

Etat à l'entrée. — Tymphos léger, épistaxis, taches rosées

abdominales peu nombreuses, rate percutable, pas de gargouillements dans la fosse iliaque droite.

Cœur rapide; premier bruit sourd.

Pouls: 125; température: 39°8. T. A.: 11,5-7.

Evolution. — Bronchite diffuse; myocardite légère; tachycardie tardive.

Traitement: Balnéothérapie: adrénaline, glucose-insuline.

Digitaline au 36^e jour de la maladie.

Arsénothérapie. — 2 injections de novarsénobenzol, la première 0,15 au 15^e jour, et 0,30 au 20^e jour.

Résultats. — Durée de la période fébrile: 31 jours. Convalescence normale. Persistance de tachycardie.

OBSERVATION N° 4

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

A. M., 20 ans. Fièvre typhoïde (Eberth) gravité moyenne. Entrée le 19 août 1933, au 14^e jour de la maladie.

Etat à l'entrée. — Diarrhée, gargouillements dans la fosse iliaque droite. Pas de tymphos, pas de taches rosées abdominales. Appareil cardio-vasculaire normal.

Pouls: 110. Température: 40°5. T. A.: 14-6.

Evolution. — Installation du tymphos; premier bruit prolongé; apparition de taches rosées abdominales.

Traitement. — Balnéothérapie: bains tièdes progressivement refroidis. Solucamphre.

Arsénothérapie. — Est commencée au 17^e jour de la maladie. Première injection de 0,15 de novar; 3 autres injections de 0,30 faites les 19^e, 22^e et 25^e jours.

Résultats. — Dès la seconde injection abaissement progressif de la température, mais apparition d'un souffle systolique à la pointe. A la 4^e injection: température normale, disparition du tymphos.

Reprise précoce de l'alimentation.

Persistance d'un souffle systolique.

Durée de la période fébrile: 25 jours.

OBSERVATION N° 5

Clinique des maladies contagieuses

Professeur Agrégé JANBON

G., P., f., 20 ans. Fièvre typhoïde (Eberth) forme sévère. Entrée le 25 août 1935, au 15^e jour de la maladie.

Etat à l'entrée. — Epistaxis, constipation, tymphos. Rate nettement perceptible, taches rosées généralisées.

Cœur: premier bruit assourdi.

Pouls: 120. Température: 40°. T. A.: 9,5-5.

Evolution. — Accentuation du tymphos. Myocardite.

Traitement. — Balnéothérapie. Insuline-glucose.

Arsénothérapie. — Commencée au 15^e jour de la maladie: première injection 0 gr. 15; ensuite 0,30; de novar les 18^e, 20^e, 22^e, 24^e et 26^e jours.

Résultats. — La température baisse après la deuxième injection, et devient progressivement normale à partir de la 5^e.

Durée de la période fébrile: 27 jours. Convalescence normale.

OBSERVATION N° 6.

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

S. F., h., 23 ans. Fièvre typhoïde (Eberth), forme grave hémorragique. Entré le 4^e jour de la maladie, le 29 novembre 1934.

Etat à l'entrée. — Epistaxis, rares taches rosées surtout thoraciques, rate percutable, gargouillements dans la fosse iliaque droite, pas de douleurs abdominales, pas de tufphos. Asthénie.

Cœur: premier bruit sourd.

Pouls: 80. Température: 40° 2 T. A.: 10,5-7.

Evolution. — Epistaxis fréquentes et abondantes; apparition de diarrhée, de bronchite diffuse. Hypotension marquée 9,5-3,5. Nouvelle poussée de taches rosées..

Au 10^e jour de la maladie installation du tufphos. Cœur normal. T. A.: 10-5.

Au 23^e jour, épistaxis et gingivorrhagie abondantes et répétées. Hématuries. T.A.: 9,5-3,5.

Le 25^e jour assourdissement du premier bruit. A partir de ce moment les signes cardiaques s'aggravent, bruits assourdis, tendance à l'embryocardie.

Le 30^e jour, arythmie. T. A.: 8-3, pouls incomptable. Décès.

Traitement: balnéothérapie; adrénaline, digitaline, glucose-insuline. Hémostatiques et transfusion sanguines.

Arsénothérapie. — Commencée le 6^e jour par une première injection de 0,15 de novar, suivie de 5 autres injections de 0,30 les 9^e, 11^e, 13^e, 15^e et 18^e jours.

Résultat. — Décédé au 30^e jour de la maladie par insuffisance cardiaque.

OBSERVATION N° 7

Clinique des maladies contagieuses

Professeur Agrégé JANBON

L. C., f., 17 ans. Fièvre typhoïde (Eberth), forme moyenne. Entrée le 22 août 1933, au 7^e jour de la maladie.

Etat à l'entrée. — Epistaxis; pas de tumeurs, pas de taches rosées abdominales, pas de gargouillements dans la fosse iliaque droite, rate non percevable; bronchite légère.

Cœur: normal.

Pouls: 110. Température: 40°. T. A.: 9,5-6,5.

Evolution. — Apparition de taches rosées lenticulaires, pas de tumeurs, épistaxis fréquentes.

Traitement. — Bains.

Arsénothérapie. — 0,15 de novarsénobenzol au 9^e jour de maladie. 0,30 au 11^e jour, et 0,45 aux 13^e et 15^e jours.

Résultats: la fièvre diminue progressivement après la 3^e injection.

Durée de la période fébrile: 16 jours.

(Voir cliché page 51)

OBSERVATION N° 8

Clinique des maladies contagieuses

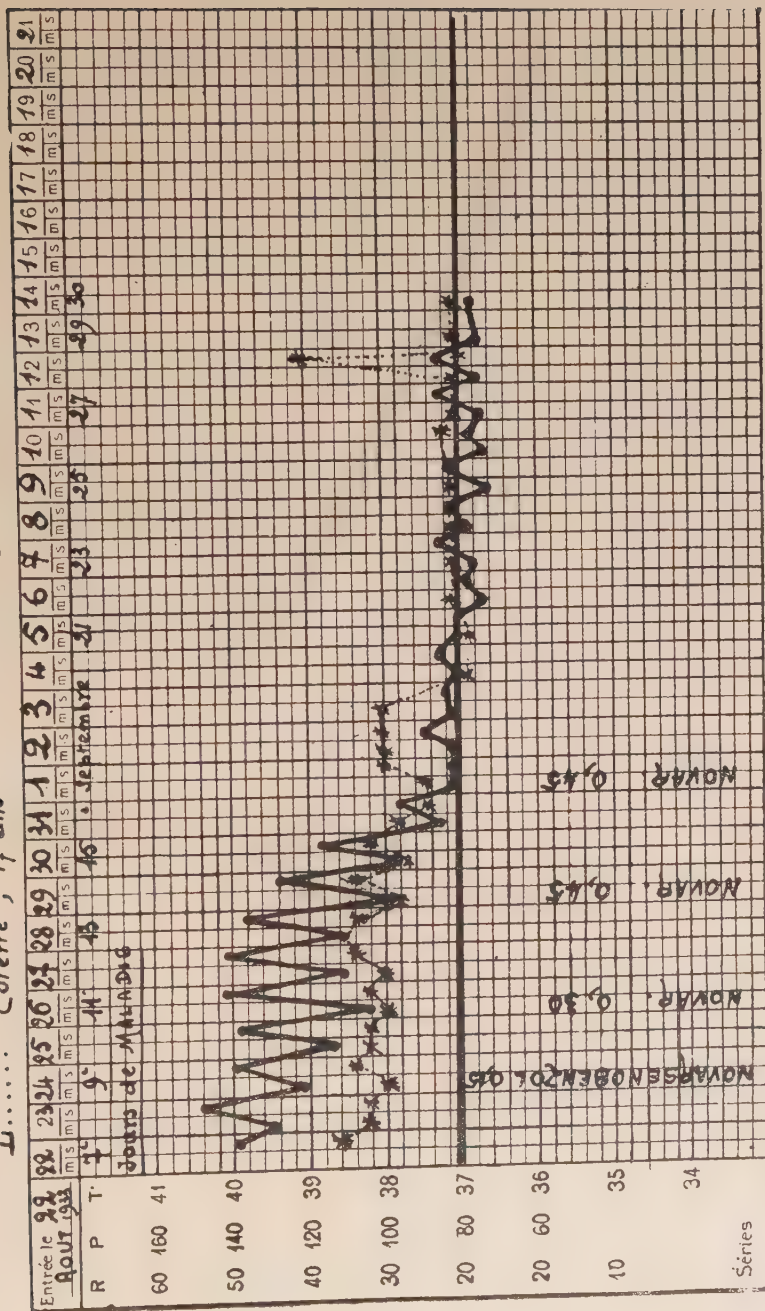
Professeur agrégé JANBON

M. H., f., fièvre typhoïde (Eberth), forme moyenne. Entrée le 8 novembre 1933, au 8^e jour de la maladie.

obs. n° 396

L..... Colette, 17 ans

obs. n° 396



Etat à l'entrée. — Amaigrissement, diarrhée, taches rosées, pas de tymphos, grosse rate.

Cœur: normal.

Pouls 124. Température: 39°4.

Evolution. — Sans incidents.

Traitement. — Pas de bains. Cryogénine; glucose-insuline.

Arsénothérapie. — Première injection de novarsénobenzol de 0,15 le 7^e jour de la maladie, et 4 autres de 0,10 les 10^e, 14^e, 22^e et 26^e jours.

Résultats. — La température diminue nettement dès la première injection mais reste subnormale jusqu'à la 5^e. Le pouls ne diminue pas proportionnellement à la température.

Durée de la période fébrile: 29 jours.

Après 12 jours d'apyrexie s'installe une tachycardie importante.

OBSERVATION N° 9

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

V. R..., f., 18 ans. Fièvre typhoïde (Eberth) forme moyenne. Entrée le 10 mars 1935 au 10^e jour de la maladie.

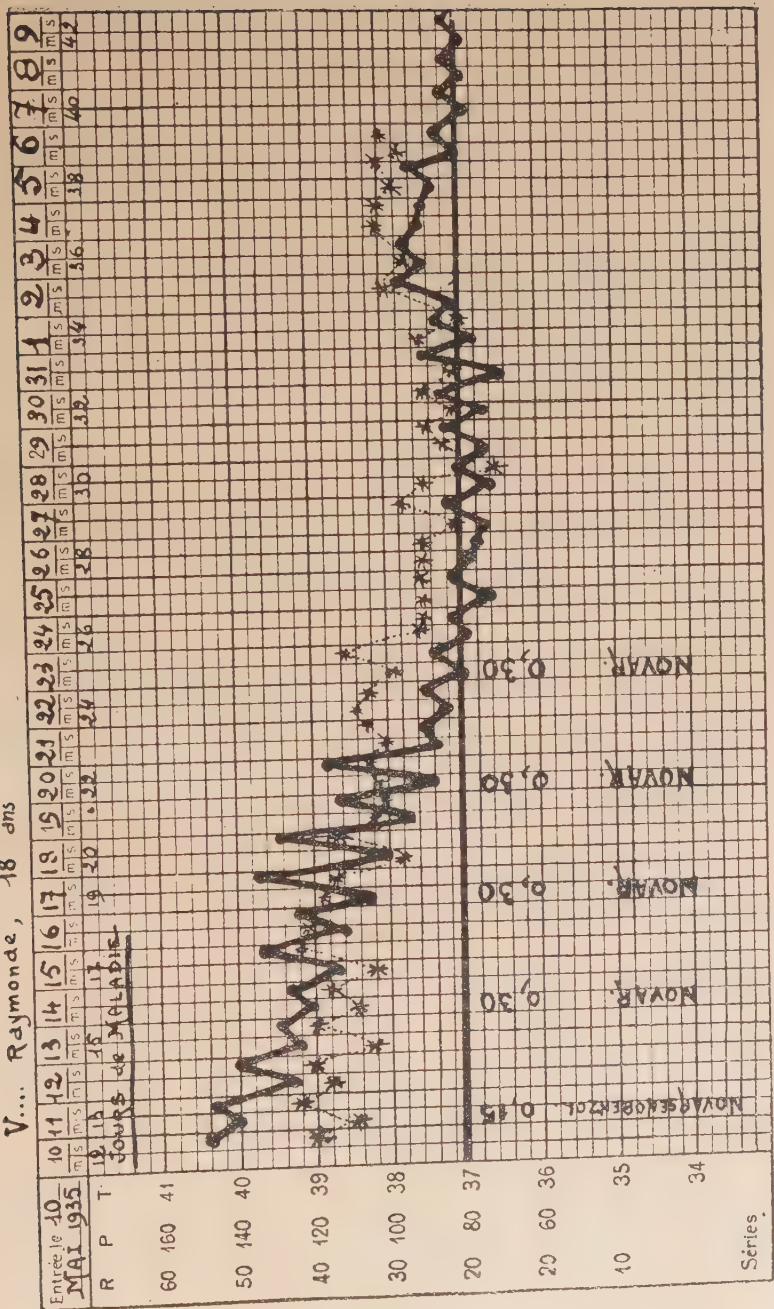
Etat à l'entrée. — Tymphos constipation, taches rosées abdominales. Pas de douleur à la pression, pas de gargouillements, léger météorisme, rate normale, bronchite discrète.

Cœur rapide; tendance à l'embryocardie.

Pouls: 120. Température: 40°4. T. A.: 9-6,5.

Evolution. — Cœur très rapide, assourdissement du pre-

V.... Raymonde, 18 ans



mier bruit; le 20^e jour nouvelle éruption de taches rosées, cœur normal.

Traitement. — Bains, glucose-insuline.

Arsénothérapie. — Injection de 0,15 de novarsénobenzol le 13^e jour de la maladie et de 0,30 les 16^e, 19^e, 22^e et 25^e jours.

Résultats: Diminution de la fièvre après la première injection. La température redevient normale après la 4^e.

Durée de la période fébrile: 25 jours. Convalescence normale.

OBSERVATION N° 10

Clinique des maladies contagieuses

Professeur Agrégé JANBON

B. L., f. 28 ans. Fièvre typhoïde (Eberth), forme moyenne. Entrée le 13 avril 1935, au 14^e jour de la maladie.

Etat à l'entrée. — Constipation, angine rouge, taches rosées lenticulaires, légers tremblements des extrémités.

Pas de tufos, rate non hypertrophiée, réflexes normaux.

Cœur: Tachycardie.

Pouls: 120. Température: 37°8. T. A.: 10-6.

Urines: traces nettes d'albumine.

Azotémie: 0,27.

Evolution. — Nouvelle éruption de taches rosées au 19^e jour de la maladie.

Arsénothérapie. — Injection de 0,15 de novarsénobenzol le 20^e jour de la maladie et de 0,30 le 22^e jour.

Résultats. — La température diminue rapidement après la seconde injection et cesse 2 jours après celle-ci.

Durée de la période fébrile: 23 jours. Convalescence normale.

OBSERVATION N° 11

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

L. S., f., 11 ans, fièvre typhoïde (Eberth), gravité moyenne. Entrée le 12 avril 1935, au 4^e jour de la maladie.

Etat à l'entrée. — Epistaxis, constipation, gargouillements dans la fosse iliaque droite, pas de tymphos ni de taches rosées.

Cœur régulier.

Température: 40°6. T. A.: 9,5-4.

Evolution. — Sans incidents.

Traitement. — Balnéothérapie.

Arsénothérapie. — 4 injections de novarsénobenzol sont pratiquées les 6^e, 10^e, 13^e et 16^e jours de la maladie.

Résultats. — La température diminue progressivement après la 2^e injection.

Durée de la période fébrile: 17 jours. Convalescence normale.

(Voir cliché page 56)

OBSERVATION N° 12

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

M. S., f., 10 ans, fièvre typhoïde (Eberth), forme moyenne. Entrée le 4 mars 1935, au 4^e jour de maladie.

Etat à l'entrée. — Pas de tymphos; deux taches rosées len-

ticulaires, rate hypertrophiée, léger météorisme abdominal, gargouillements dans la fosse iliaque droite, mais pas de douleur à la pression.

Cœur normal.

Pouls: 120. Température: 39°8.

Evolution. — Sans incidents.

Traitement. — Balnéothérapie.

Arsénothérapie. — Injections de novarsénobenzol à 0,15 les 7^e et 10^e jours de la maladie.

Résultats. — Dès la première injection, chute progressive de la température.

Durée de la période fébrile: 15 jours; convalescence normale.

(Voir cliché page 58)

OBSERVATION N° 13

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

A. J., h. 32 ans. Fièvre typhoïde chez un ancien vacciné, forme moyenne. Entré le 24 mars 1935 au 10^e jour de la maladie.

Etat à l'entrée. — Epistaxis peu abondantes, mais fréquentes; constipation, pas de tuphos; taches rosées discrètes sur les flancs et la base du thorax; rate à peine perceptible, léger météorisme abdominal.

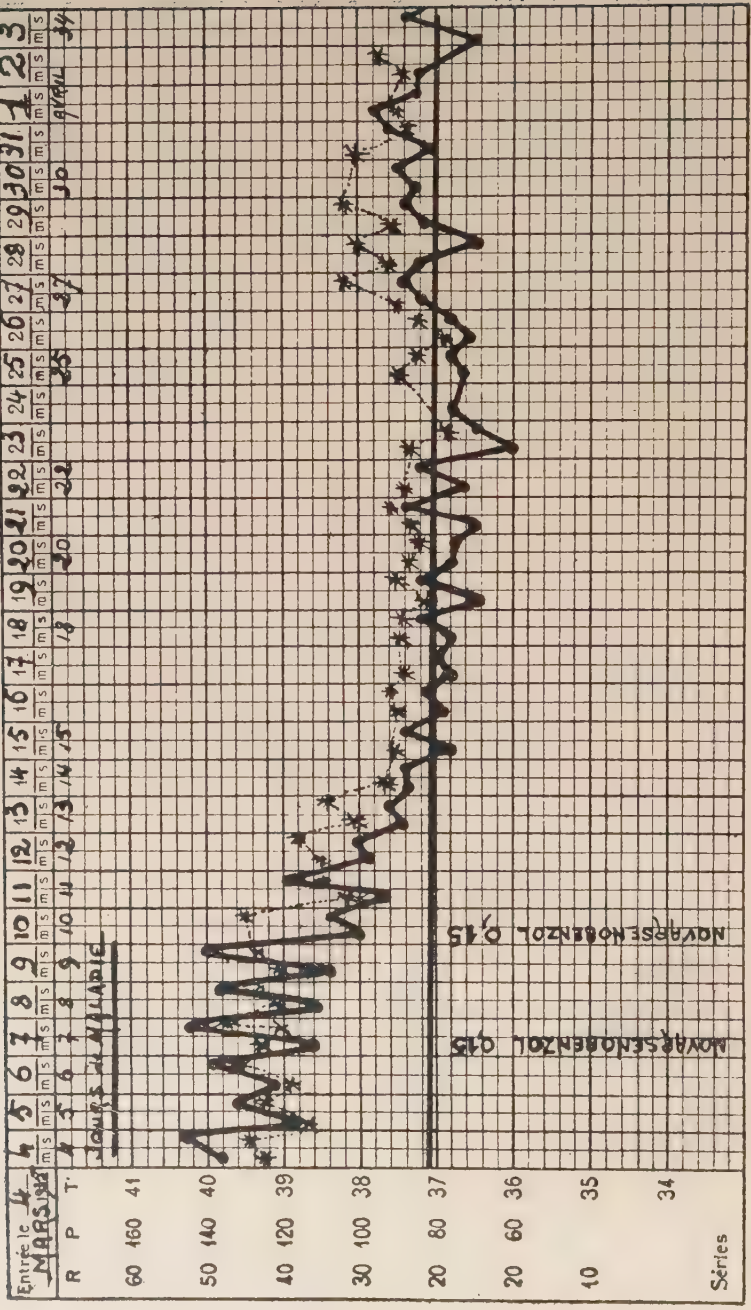
Cœur normal.

Pouls: 82. Température: 39°4.

Evolution. — Vomissements bilieux peu abondants du 14^e au 16^e jour de la maladie.

Traitement. — Balnéothérapie.

M... Simone, 10 ans obs N° 1397



Arsénothérapie. — 0,15 de novarsénobenzol aux 12^e et 15^e jours, et 0,30 au 18^e jour.

Résultats:— Disparition de la fièvre dès la deuxième injection. Convalescence normale. La période fébrile n'a duré que 19 jours.

(Voir cliché page 60)

OBSERVATION N° 14

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

M. P., h., 12 ans. Fièvre typhoïde (Eberth) forme moyenne, survenue après la deuxième injection de vaccin antityphique. T. A. B.

Entré le 28 septembre 1933, au 5^e jour de la maladie.

Etat à l'entrée. — Céphalées, diarrhée légère, pas de tumeurs, rate percutable, pas de taches rosées, pas de douleurs abdominales.

Cœur normal.

Pouls: 88. Température: 39°9. T. A.: 12, —5.

Evolution. — Extrasystoles, cœur irrégulier.

Traitement. — Balnéothérapie, adrénaline, digitaline.

Arsénothérapie. — 0,15 de novarsénobenzol le 7^e jour de la maladie et 0,30 les 11 et 15^e jours.

Résultat. — La température se maintient à 39° jusqu'à la 3^e et dernière injection. A partir de ce moment, chute thermique progressive.

Au cours de la convalescence, arythmie respiratoire pendant quelques jours.

Durée de la période fébrile: 19 jours.

A..... Jean, 32 ans

DATE 1935	Mars
JOUR de MALADIE	
POULS	TEMPERATURE
460	41°
140	40°
120	39°
100	38°
80	37°
60	36°
40	35°

OBSERVATION N° 15

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

D. G., f., 14 ans; fièvre typhoïde (Eberth), forme sévère.
Entrée le 10 juillet 1934, au 3^e jour de la maladie.

Etat à l'entrée. — Diarrhée; pas de tufos, pas de gargouillement dans la fosse iliaque droite, ni taches rosées lenticulaires. Epistaxis.

Pouls: 115. Température: 40°4.

Evolution. — Léger tufos et de nombreuses taches rosées s'étendant de la racine des cuisses à la partie moyenne du thorax; bronchite diffuse et congestion des bases.

Pouls dicrote; légères traces d'albumine.

Traitement. — Bains. Solubaine.

Arsénothérapie. — Une injection de 0,15 le 6^e jour de la maladie, et trois injections de 0,30 les 10, 14, 18, 21 et 24^e jours.

Résultats:

Température en plateau jusqu'à la 3^e injection, puis défervescence progressive.

La tachycardie persiste et ne disparaît que 12 jours après la fièvre. Convalescence normale.

Durée de la période fébrile: 25 jours.

(Voir cliché page 52)

OBSERVATION N° 16

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

P. L., h., 14 ans. Fièvre typhoïde (Eberth), gravité moyenne. Entré le 4 juin 1935 au 15^e jour de la maladie.

Etat à l'entrée. — Tuphos léger; diarrhée rare; taches rosées abdominales; rate percevable; pas de météorisme abdominal.

Cœur normal.

Pouls 100; Température 40°.

Evolution. — Accentuation du tuphos. Œil gauche: ulcération de la cornée avec iritis et choroïdite.

Arsénothérapie. — Injection de 0,15 de novar le 15^e jour de la maladie, et de 0,30 les 21, 24 et 27^e jours.

Résultats. — La température baisse après la première et surtout après la deuxième injection. Apyrexie à partir de la 4^e injection.

Durée de la période fébrile: 30 jours. Convalescence normale.

OBSERVATION N° 17

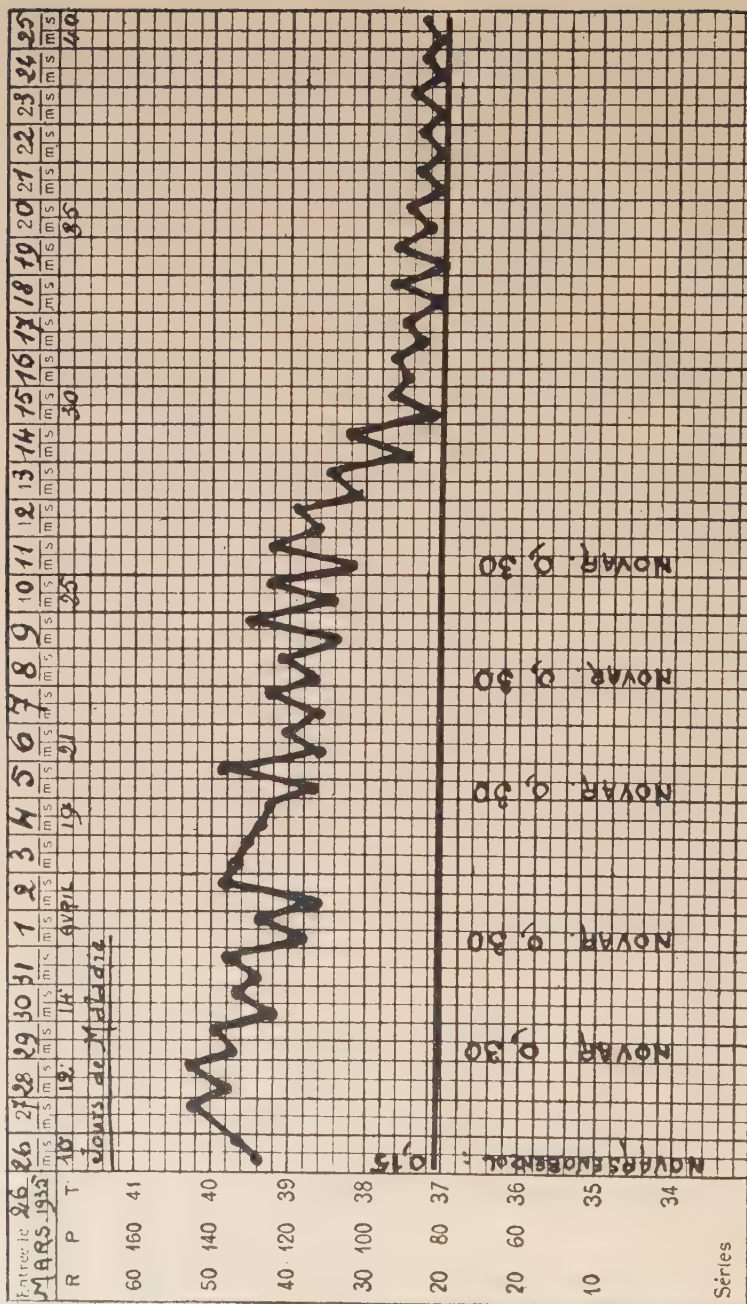
Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

T. I., f., 19 ans. Fièvre typhoïde (Eberth), gravité moyenne. Entrée le 26 mars 1935 au 10^e jour de la maladie.

T..... Irène, 19 ans.

Obs. N° 1481



Etat à l'entrée. — Céphalée violente, angine de DUGUET. Rares taches rosées abdominales. Léger météorisme, mais pas de gargouillements dans la fosse iliaque droite.

Appareil cardio-vasculaire normal.

Température: 39°5. T. A.: 12-6.

Evolution. — Quelques épistaxis, hématomèse (par épistaxis deglutie), bronchite légère au 21^e jour.

Traitement. — Balnéothérapie.

Arsénothérapie. — Première injection de novar à 0,15 le jour de l'entrée de la malade, et de 3 en 3 jours 5 autres injections à 0,30.

Résultats. — Les céphalées disparaissent dès la première injection et la température diminue graduellement après la cinquième.

Durée de la période fébrile: 30 jours. Convalescence normale.

OBSERVATION N° 18

Professeur agrégé JANBON et Docteur COTSAFTIS

M. H., f., 27 ans. Fièvre typhoïde (Eberth) de gravité moyenne. Vacciné 7 ans auparavant (Vaccin T.A.B.)

Vu par son médecin au 4^e jour de la maladie, 25 décembre 1935.

Etat. — Pas d'épistaxis, pas de tumeurs, mais légère obnubilation; taches rosées abdominales, gargouillements dans la fosse iliaque droite; très peu de diarrhée, réflexes rotuliens normaux.

Cœur normal.

Température: 38°6.

Evolution. — Courbe thermique typique en plateau. Evolution régulière et banale.

Traitement. — Balnéothérapie et adrénaline.

Arsénothérapie. — Première injection à 0,15 le 10^e jour, puis, 0,30 aux 13, 16, 20, 25 et 29^e jours .

Résultats. — La température descend en lysis à partir de la seconde injection. Apyrexie complète à la sixième injection.

Durée de la période fébrile: 29 jours. Convalescence sans incidents.

OBSERVATION N° 19

(Docteur CHAPTAL)

F... P..., h., 21 ans, fièvre typhoïde Eberth, forme grave. Début le 29 août 1935.

Période d'état. — Perte de connaissance complète et maintenue pendant la période grave de la maladie. Tuphos très marqué. Taches rosées abdominales. Diagnostic au 10^e jour de la maladie, à la suite d'une seconde hémoculture.

Cœur normal.

Température: 38°7. Pouls: 80. T. A.: 12-6.

Traitement. — Balnéothérapie. Biolactile. Amphovaccin. Septicémine. Solucamphre. Coramine.

Arsénothérapie. — Première injection de novarsénobenzol à 0,15 au 10^e jour, de 0,30 au 17^e jour, de 0,45 aux 22, 26, 31^e et 34^e jours.

Résultats: Chute progressive de la fièvre à partir de la troisième injection. Apyrexie dès la dernière injection.

Durée de la période fébrile: 42 jours. Convalescence sans incidents,

OBSERVATION N° 20

(Docteur CHAPTAL)

S. H., h., 15 ans, fièvre typhoïde (Eberth), gravité moyenne. Début de la maladie le 19 juin 1935. Diagnostic au 4^e jour.

Période d'état. — Tuphos très intense: taches rosées abdominales au 9^e jour de la maladie. Gargouillements dans la fosse iliaque droite. Pas d'autres signes.

Cœur normal.

Température: 39°7. Pouls: 82. T. A.: 11,5-7.

Evolution. — Tuphos très intense; adynamie très marquée dès le 7^e jour.

Traitement. — Enveloppements humides. Balnéothérapie pendant la période fébrile très prononcée (plus de 40°). Adrénaline. Byolactile. Coramine. Solubaine.

Arsénothérapie. — Première injection de novarsénobenzol à 0,08 le 7^e jour de la maladie. 0,15 au 11^e jour, 0,22 au 15^e, 0,30 aux 19^e et 23^e jours. 0,22 au 27^e et 0,15 au 31^e jour.

Résultats. — Dès la seconde abaissement progressif de la température. Apparition du stade amphibole, à partir de ce moment amélioration et reprise des forces. T. A. sans défaillance.

Durée de la période fébrile: 42 jours. Convalescence normale.

OBSERVATION N° 21

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

S. A., h., fièvre typhoïde (Eberth), forme sévère. Entré dans le service au 8^e jour de la maladie. 19 avril 1934.

Etat à l'entrée. — Angine ulcéreuse de Duguet, bilatérale. Ni épistaxis ni gargouillement cœcal. Très légère albuminurie et cholalurie. Cœur bien frappé.

Température: 39°. Pouls 90. T. A.: 12-5.

Evolution. — Assourdissement du premier bruit, tachycardie, vomissements, irrégularité tensionnelle, érythèmes morbiliformes, puis scarlatiniformes généralisées. Apparition de taches rosées très abondantes. Délire à type confusionnel. Abolition des réflexes tendineux aux deux membres inférieurs. Vomissements bilieux. Douleurs au point cystique. Légère contracture sous-hépatique.

Traitement. — Balnéothérapie. Adrénaline. Sérum glucosé. Digitaline. Insuline. Uroformine. Glace épigastrique.

Arsénothérapie. — Première injection de novarsénobenzol de 0,15 au 11^e jour de la maladie, 0,30 aux 14^e et 17^e jours, puis arrêt du traitement en raison de l'érythème.

Résultat. — Aucune chute thermique.

Durée de la période fébrile: 47 jours.

Persistance de tachycardie pendant la convalescence.

OBSERVATION N° 22

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

P. E., f., 17 ans. Fièvre typhoïde (Eberth), gravité moyenne. Entrée au service le 8^e jour de la maladie, 2 novembre 1934.

Etat à l'entrée. — Céphalée, pas de tufhos, pas de signes digestifs, ni d'épistaxis; quelques râles discrets, bronchitiques.

Cœur: léger assourdissement du premier bruit.

Température: 39°6. Pouls: 90 T.A.: 10-6.

Evolution. — Apparition discrète de quelques taches rosées. Légère splénomégalie, état général excellent; phlébite gauche discrète et passagère du membre inférieur gauche, le 7^e jour de la maladie.

Arsénothérapie seule. — Première injection de novarsénobenzol de 0,15 le 10^e jour de la maladie, 0,30 le 13^e et le 15^e jour. Arrêt du traitement.

Résultat. — Apparition du stade amphibole le second jour après la troisième injection, c'est à dire le 17^e jour de la maladie: apyrexie au 24^e jour, maintenue pendant 14 jours puis rechute bénigne.

Période fébrile de une semaine au 40^e jour. Convalescence bonne. Durée de la période fébrile: 24 jours, et y compris la rechute: 50 jours.

OBSERVATION N° 23

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

L. G., f., 17 ans, fièvre typhoïde (Eberth), gravité moyenne. Entre au service le 5^e jour de la maladie. 12 janvier 1935.

Etat à l'entrée. — Pas de tymphos ni épistaxis ni angine; gargouillements dans la fosse iliaque droite; météorisme; diarrhée; rate normale.

Cœur : assourdissement du premier bruit.

Température: 40°5. Pouls 120, avec dicrotisme. T.A.: 10,5-6.

Evolution. — Diarrhée; taches rosées abdominales; délire; apparition de 2 abcès à bacilles d'Eberth au thorax le 34^e jour de la maladie et à la cuisse le 53^e jour.

Traitement. — Balnéothérapie.

Arsénothérapie. — Première injection de 0,15 au 10^e jour. 0,30 aux 14^e, 16^e, 24^e, 41^e (rechute) et 45^e jours.

Résultats: La température descend en nlysis après la 4^e injection. Apyrexie obtenue le 30^e jour de la maladie. Rechute thermique le 38^e jour.

Durée des deux périodes fébriles: 30-50 jours. Persistance de tachycardie et instabilité thermique pendant la convalescence.

OBSERVATION N° 24

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

L.... M..., f., 20 ans, fièvre typhoïde (Eberth), forme grave. Entre le 9^e jour de la maladie, 13 mai 1935.

Etat à l'entrée. — Pas de tупhos; taches rosées abdominales; constipation; rate percutable.

Cœur: assourdissement du premier bruit.

Température: 40°2. Pouls: 105. T. A.: 13-8.

Evolution. — Diarrhée; pas de tупhos; cœur normal; début de lysis le 25^e jour. Cholecystite perforée au 50^e jour.

Traitement. — Balnéothérapie. Camphre: Glucose-insuline.

Arsénothérapie. — Première injection à 0,15 au 12^e jour, 0,30 aux 15^e et 18^e jours. Arrêt du novarsénobenzol.

Résultats: Aucune chute. La défervescence ne commence qu'au 31^e jour de la maladie, c'est-à-dire 14 jours après la troisième et dernière injection. Apyrexie le 42^e jour, se maintient trois jours et repart (cholecystite).

Mort au 61^e jour de la maladie, avec 42° par perforation vésiculaire.

OBSERVATION N° 25

Professeur agrégé JANBON

A. A..., h., 18 ans, fièvre typhoïde (Eberth), forme moyenne. Entre au service le 4^e jour de la maladie. 23 avril 1934.

Etat à l'entrée. — Pas de tупhos, pas de taches rosées abdominales; splénomégalie; gargouillements dans la fosse iliaque droite. Cœur: assourdissement des bruits.

Température: 39°8; pouls: 100; T. A.: 10,-6.

Evolution. — Pas de complications; deux rechutes: la première au 40^e jour, et la seconde au 56^e jour; type de fièvre ondulante (examens bactériologiques tous négatifs plusieurs fois à l'égard du mélitococcis).

Traitement. — Balnéothérapie. Adrénaline.

Arsénothérapie. — Première injection de 0,15 au 13^e jour. 0,30 au 16^e jour. Arrêt (défervescence) et reprise du novarsénobenzol car rechute: 0,30 au 45^e jour, 0,45 au 48^e jour. Arrêt du novarsénobenzol (défervescence) et reprise du novarsénobenzol car seconde rechute: 0,30 au 59^e jour; 0,60 aux 64, 68, 72^e jours de la maladie.

Résultats. — Stade amphibole le lendemain de la seconde injection, c'est-à-dire au 17^e jour de la maladie. Apyrexie le 21^e jour (qui se maintient 18 jours) puis rechute le 39^e jour (durée de la reprise thermique, 15 jours) apyrexie 1 jour. De nouveau rechute le 56^e jour de la maladie (durée de la nouvelle évolution thermique: 17 jours).

Durée des trois périodes thermiques, 21, 15 et 17 jours.

La courbe offre un aspect classique ondulant avec trois vagues d'une durée de 20 jours chacune environ. Première accalmie de 18 jours, deuxième d'un jour seulement. Enfin, apyrexie définitive et convalescence sans incidents.

OBSERVATION N^o 26

Clinique des maladies contagieuses

Professeur agrégé JANBON

M. L., f., 24 ans, fièvre typhoïde (Eberth), forme sévère, entrée à la clinique Pasteur le 15 janvier 1935 au 15^e jour de son affection, après un accouchement normal.

Etat à l'entrée. — Etat général grave; tufphos de moyenne intensité. Cœur normal.

Température: 39°4. Pouls: 100. T. A. 11-8.

Abdomen légèrement météorisé, quelques taches rosées lenticulaires sur l'abdomen. Pas de gorgouillement cæcal, ni

de douleur à la pression. Rate normale, constipation, angine diphtéroïde (Bacille d'Hoffman).

Albuminurie: 0,20 par litre.

Evolution. — Disparition de l'angine en 10 jours; le 9 février abcès spontané, cuisse droite. A gauche, abcès de fixation de la cuisse gauche (stérile).

Rechute le 9 février (hémoculture négative cependant).

Le 24 février apparition de deux nouveaux abcès à la cuisse droite.

Pouls: 120. Assourdissement des bruits du cœur. Tendance à l'embryocardie. Chute tensionnelle: 9-5. Amaigrissement.

Le 11 avril, soit au 90^e jour de la maladie, paralysie complète des membres inférieurs du type polynévritique, avec douleur, troubles objectifs de la sensibilité superficielle, amyotrophie et R. D. Abolition des réflexes tendineux. Au membre supérieur légère atteinte sensitivo-motrice bilatérale très limitée, dans le domaine du nerf médian. Signe médullaire (phénomène de Babinski), parésie sphinctérienne. En somme, neuronite typhique persistante.

Traitement. — Balnéothérapie. Abcès de fixation, digitale, glucose-insuline; strychnine; électrothérapie, massages.

Arsénothérapie. — Première injection 0,15 de novarsénobenzol au 18^e jour, 0,30 aux 22^e, 25^e, 34^e, 37^e, 40^e et 44^e jours; arrêt du traitement: dose totale: 1 gr. 95.

Résultats. — Disparition très rapide de l'état typhique; apparition d'oscillations (amphybolie) au 21^e jour (4 jours après la première injection). Au 30^e jour, apyrexie très éphémère (37° le matin-38°6 le soir). Rechute le 30^e jour (4^e injection de novar) puis oscillations ascendantes, puis descendantes. Apyrexie le 44^e jour, de nouveau très éphémère, et réascension le lendemain (justifié par l'apparition

d'abcès de la cuisse). Apyrexie le 27 mars (76^e jour) ; durée : une semaine.

Reprise de la fièvre le 11 avril (90^e jour) coexistant avec la neuronite. Apyrexie le 99^e jour.

Convalescence. — Instabilité thermique (clochers à 38°2-38°8), pouls rapide (100-120), persistance de la paralysie sans progrès réels.

Remarques. — Les paralysies observées auraient pu être rapportées au Novarsenobenzol ou au sérum antidiphthérique (injections pratiquées en attendant le résultat de l'examen bactériologique de l'angine). En réalité, ces deux étologies ne sont pas à retenir. Il s'agit bien d'une neuronite typhique et non toxique ou sérique. Les circonstances d'apparition (près de 50 jours après la dernière injection de novarsénobenzol) leur type à prédominance névritique, l'absence enfin de manifestations cutanées immédiates d'intolérance nous autorisent à ne pas retenir le rôle du traitement arsénobenzolé. Quant aux deux injections de sérum antidiphthérique pratiquées au début de l'angine pseudo-membraneuse, il ne paraît guère possible de retenir leur intervention, aucune manifestation sérique n'ayant été observée à leur suite.

RESULTATS

Nous rapportons ici les résultats objectifs de 23 cas de fièvre typhoïde traités par le novarsénobenzol Billon. Le diagnostic a toujours été confirmé par des épreuves de laboratoire (hémoculture et séro de Widal), ayant délibérément éliminé de notre étude les cas douteux.

L'interprétation des résultats est tâche difficile. Nous nous sommes efforcés d'étudier les résultats obtenus par rapport à un certain nombre de points de repère. Tout en reconnaissant ce qu'une pareille manière de procéder peut avoir d'artificiel, nous avons ainsi dépouillé et classé les observations des points de vue :

- 1° Pourcentage de mortalité.
- 2° Fréquence des complications.
- 3° Importance des symptômes nerveux (tuphos en particulier).
- 4° Fréquence des rechutes.
- 5° Tenue de la convalescence.
- 6° Influence du novarsénobenzol sur la courbe thermique.

Encore une fois insistons sur la fragilité des pourcentages établis sur un aussi faible nombre de cas. C'est cependant le seul moyen que nous ayons à notre disposition pour analyser les faits.

1° *Pourcentage de la mortalité:*

Nombre de cas	23
Nombre de décès	2
Pourcentage des décès	8,7 %

2° *Fréquence des complications* (hémorragies, myocardite, abcès, phlébite, cholécystite, etc...)

Nombre de cas	23
Nombre de cas compliqués	8
Pourcentage	34,7 %

3° *Importance des troubles nerveux* (tuphos, délire, etc..)

Nombre de cas	23
Nombre de cas avec troubles nerveux appréciables persistants	4
Pourcentage	15 %

4° *Fréquence des rechutes* (sauf décès évidemment):

Nombre de cas	23
Nombre de cas avec rechute	4
Pourcentage	15 %

5° *Convalescence:* Dans quelques cas la convalescence a été trainante, marquée par de la tachycardie, de l'instabilité thermique, amaigrissement et asthénie:

Nombre de cas	21
Convalescences trainantes	7
Pourcentage	33,3 %

6° *Durée moyenne de la période fébrile.*

Dans les cas soumis à la chimiothérapie arsenicale, la courbe thermique ne nous a pas paru être immédiatement influencée par la thérapeutique. En particulier, nous n'avons pas retrouvé aux doses utilisées du moins, les abaissements brusques de température signalés par certains (WOHLERS et AUDEOUD par exemple) à la suite des injections de novarsénobenzol.

Dans 5 observations nous avons bien noté des dénivellations thermiques, en coïncidence avec l'injection, mais elles se sont produites seulement dans la partie terminale de la courbe. On sait qu'à ce stade dit « amphibole », il suffit quelquefois d'une intervention thérapeutique minime, d'un choc de peu d'importance, pour déclencher l'apyrexie (du moins transitoire) :

Nombre de cas (y compris les cas avec rechute) . .	21 jours
Durée totale moyenne	32 jours
Nombre de cas (non compris les cas à rechute) . .	16 jours
Durée moyenne	24 jours

Pour essayer de faire le point et d'établir la valeur respective des diverses thérapeutiques de la dothièntérie, nous allons confronter les divers résultats obtenus par d'autres thérapeutiques.

Il a été observé en 2 ans et demi (1933, 1934 et 1935) à la Clinique Pasteur, 65 cas de dothièntérie de diagnostic certain confirmé par le laboratoire. La mortalité totale a été de 18 cas, soit une proportion brute de 27,6 %. Ce pourcentage est très élevé même pour une statistique hospitalière; en fait celle-ci se trouve grevée d'un nombre relativement important de malades admis à la clinique dans un état extrêmement précaire, et décédés peu de temps (24 à 72 heures) après leur entrée, ou encore envoyés dans le service très tardivement et déjà porteurs de complications graves. Nous les avons éliminés de notre étude, ainsi du reste que l'observation d'une fièvre typhoïde ambulatoire, hospitalisée peu de temps avant la guérison. Il reste une statistique utilisable de 55 cas effectivement suivis et traités à la clinique des maladies contagieuses et ayant entraîné 9 décès, soit une mortalité générale de 15,5 %.

Sur ce nombre 20 cas ont été soumis uniquement à la thérapeutique classique: diététique (régime liquide

mixte) et hydrothérapie (bains tièdes refroidis ou enveloppements humides), 12 ont été traités par l'iodobismuthate de quinine (quinby) selon la méthode de SAHLI, et 23 par le novarsénobenzol, en outre, des prescriptions diététiques, hydrothérapiques et symptomatiques, communes à tous les cas.

Par rapport aux repères cliniques envisagés plus haut, nous allons confronter les divers résultats tels qu'ils ont été publiés dans la communication faite le 19 juillet 1935, à la Société des Sciences Biologiques et Médicales de Montpellier par M. le Professeur Agrégé JANBON, MATHIEU et DROUHET. Chacune des trois catégories de dothiënenteries étudiées, sera désignée par la lettre H (traitement habituel) Q (Quinby) et N (novarsénobenzol).

I. — *Mortalité.*

	H	Q	N
Nombre de cas... ..	20	12	23
Nombre de décès... ..	6	1	2
Pourcentage des décès... ..	30 %	8,3 %	8,7 %

2. — *Complications.*

	H	Q	N
Cas... ..	20	12	23
Cas compliqués... ..	11	3	8
Pourcentage... ..	55 %	25 %	34,7 %

3. — *Troubles nerveux.*

	H	Q	N
Cas... ..	20	12	23
Cas avec troubles nerveux persistants... ..	14	6	4
Pourcentage... ..	20 %	50 %	15 %

4. — *Rechutes* (fréquence)

	H	Q	N
Cas	14	11	21
Cas avec rechute	3	4	5
Pourcentage	21,3 %	36,3 %	23,8 %

5. — *Convalescences.*

	H	Q	N
Cas	14	11	21
Convalescences trainantes . .	4	4	7
Pourcentage	28,5 %	36,2 %	33,3 %

6. — *Durée moyenne de la période fébrile.*

	H	Q	N
Cas (y compris les cas de rechute)	14	11	21
Durée totale moyenne . . .	31 j.	39 j.1/2	32 j.
Cas (excepté les cas de rechute)	11	7	16
Durée moyenne	23 j.	28 j.	24 j.

La conclusion qui semble pouvoir être tirée est que la chimiothérapie arsenicale entraîne un abaissement de la mortalité et du pourcentage des complications, surtout si l'on tient compte de ce fait que ce sont surtout les cas sérieux que l'on amène à l'hôpital.

En outre, le novarsénobenzol paraît posséder une action indiscutablement efficace sur le typhos. Dans 5 cas, par la médication arsenicale, de très intense qu'il était au début, l'état typhique s'est très nettement et rapidement amendé. Cette action, dont l'effet est assez rapide, est si-

gnalée également avec une très grande netteté dans deux observations de S. de SÈZE et de MICHAUX et VERRIER.

Par contre ni la fréquence des rechutes, ni la durée moyenne de la maladie, ni la tenue de la convalescence, ne semblent sensiblement influencées.

En réalité, les considérations qui précèdent ne s'appliquent qu'aux chiffres bruts. En examinant, en effet, les observations avec plus d'attention, on peut se rendre compte que les résultats fournis par cette thérapeutique étaient sensiblement différents selon la manière dont le traitement avait été conduit.

On peut ainsi classer les observations que nous avons envisagées en trois groupes :

Groupe A. — 14 cas dans lesquels le traitement arsenical a été précocement institué (avant le 15^e jour), mené sans discontinuité (une injection tous les trois jours, en moyenne) et suffisamment poursuivi.

Groupe B. — 6 cas dans lesquels les injections ont été prématurément interrompues.

Groupe C. — 6 cas dans lesquels le traitement a été instauré tardivement.

La comparaison des trois groupements par rapport aux repères précédemment envisagés donne les résultats suivants :

	A	B	C
1. Mortalité.	9,1 %	16,6 %	0
2. Complications	9,1 %	66,6 %	50 %
3. Tuphos	0	16,6 %	50 %
4. Rechutes	0	60 %	33,3 %
5. Convalescences difficiles ..	10 %	60 %	50 %
6. Durée moyenne des cas sans rechute	21 j.	37 j.	26 j.
7. Durée totale moyenne (y compris les rechutes) ..		49 j.	36 j.

Il paraît ressortir à l'évidence de ce parallèle que les conditions de technique de traitement influent considérablement sur les résultats. Il faudrait cependant se garder d'en tirer une conclusion ferme, en raison des réserves qui s'imposent et que nous avons antérieurement formulées; il suffit d'un ou deux cas défavorables pour bouleverser considérablement les pourcentages dans des statistiques d'aussi médiocre étendue. C'est ainsi qu'une observation (n° 6) de typhoïde à forte hémorragie d'emblée (dont on connaît la rareté et l'extrême gravité) a suffi à grever d'une manière appréciable les résultats du groupe le plus favorable (groupe A) qui eut été sans elle indemne de mortalité et de complications.

POSOLOGIE

La technique des injections de novarsénobenzol comporte trois règles:

1° Instauration du traitement aussi précocement que possible;

2° Utilisation de doses faibles (ne dépasser guère 0,30 chez un adulte).

3° Répétition des injections tous les trois jours sans discontinuité jusqu'à l'apyrexie confirmée.

CONTRE-INDICATIONS

Cependant il ne faut pas oublier que la médication arsenicale imprudemment maniée n'est pas exempte de dangers.

C'est ainsi que l'on peut décrire trois sortes de contre-indications majeures que l'on ne saurait transgresser sous peine d'incidents graves:

Rénales: un fonctionnement rénal défectueux doit être tenu comme une contre-indication formelle (albuminurie, cylindrurie, hyperazotémie).

Hépatiques: un léger subictère, des pigments ou sels biliaires dans les urines, un foie gros ou douloureux doivent faire rejeter la médication arsenicale.

Sanguines: (d'origine hépatique d'ailleurs). De même des hémorragies, des troubles plasmatiques (coagulation, saignement) doivent être rangés au nombre des contre-indications.

Il y a surtout, en somme, des contre-indications plutôt que des indications bien nettes.

CONCLUSIONS

I. — Aux thérapeutiques classiques de la fièvre typhoïde on peut adjoindre avec profit la chimiothérapie arsénicale sous forme d'injections intra-veineuses de novarsénobenzol.

II. — Cette thérapeutique paraît sans inconvénients, sous la condition de s'abstenir de la mettre en œuvre :

- a) dans les cas de mauvais fonctionnement rénal;
- b) dans les cas où existent des signes d'atteinte hépatique;
- c) dans les formes hémorragiques.

III. — Il convient d'utiliser des doses faibles (0,15-0,30), de pratiquer des injections fréquentes (tous les deux ou trois jours), de ne pas interrompre le traitement avant la défervescence complète.

IV. — Les résultats obtenus paraissent consister en :

- a) abaissement de la mortalité;
- b) moindre fréquence des complications;
- c) moindre fréquence des rechutes;
- d) réduction de la durée moyenne de la maladie;
- e) bonne tenue de la convalescence.

Une telle opinion ne saurait être portée sans appel étant donné la faible importance relative de nos statistiques et la nécessité d'une plus large application de cette méthode.

V. — Un bénéfice constant à retirer de la thérapeutique

arsénobenzolée est l'amélioration sensible du syndrome typhique; le tufos n'apparaît pas ou reste discret, dans les cas précocement traités; il disparaît rapidement ou s'atténue considérablement lorsqu'il existait avant le début du traitement.

VI. — Malgré son efficacité incontestable la thérapeutique arsénobenzolée, et il convient d'insister sur ce point, reste une thérapeutique d'association, le traitement de base de la fièvre typhoïde restant balnéothérapie et diététique.

BIBLIOGRAPHIE

- BRÜHL et MICHAUX. — Essais in vitro du pouvoir antiseptique du novarsénobenzol. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 décembre 1918.
- CASTAIGNE. — Le traitement de la fièvre typhoïde. *Journal Médical Français*.
- CARNOT. — Rapport à la Société de Biologie, 16 décembre 1918. Action antiseptique des médicaments chimiques.
— Action des médicaments: *Précis de thérapeutique*, tome I, page 227.
- GOURGAS. — Contribution à l'étude du traitement de la fièvre de Malte par les arsénobenzènes. *Thèse de Montpellier* 1932.
- GILBERT-DREYFUS. — Accidents des arsénobenzènes.
- JACOB MUNCH. — Néosalvarsan dans le typhus abdominal. *Méd. Woch.* 1915, Half. 24.
- JANBON, MATHIEU et DROUHET. — Essais de traitement de la typhoïde par le novarsénobenzol. *Société des Sciences Biol. et Méd. de Montpellier. Séance du 19 juillet* 1935.
- LABERNARDIE et ANDRÉ. — Traitement de la fièvre typhoïde par le 914. *Soc. de méd. et d'hyg. tropicales* (Filiale des Indes Françaises), 16 sept. 1933 in *Revue de méd. et d'hyg. trop.* sept.-oct. 1933, n° 5, p. 276.
- LEITNER. — Orvosi, Hetelap, n° 19, 1918.
- MATTEIX et ISEMEIN. — Données thérapeutiques actuelles sur la fièvre typhoïde. *Société de Médecine de Marseille*, 28 février 1934.
- MICHAUX et VERRIER. — Action antiseptique du novarsénobenzol in vivo et in vitro dans les affections typhiques et à colibacilles. *Bulletin général de thérapeutique*, mai 1930, p. 221.
- MILLIAN. — Fièvre typhoïde au cours du traitement par le 914. *La Médecine*, novembre 1928, n° 14, page 1089.
- MIGNOT. — Traitement moderne des septicémies. *Presse Médicale*, 1930.
- S. DE SÈZE. — La chimiothérapie moderne des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes. La trypaflavine, le novarsénobenzol, l'iodo-

bismuthate de quinine, le collargol. *La Clinique*, octobre 1931, n° 271, page 273.

SPANYI. — Therapy nevarsphenamine. Svenska lak. Sallsk. Handl. 53, 1927, page 206.

VERRIER. — Action anti-infectieuse du Novarsénobenzol sur les bacilles typhiques, paratyphiques A. et B. et sur le coli. *Thèse de Paris* 1930.

VEURTHEY. — Arsenicaux et anaphylaxie. Rôle du foie.

WOHLERS et AUDEOUD. — Le néosalvarsan dans le traitement de la fièvre typhoïde. *Presse Médicale*, 17 mai 1933, page 799, n° 39.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE. — THÉRAPEUTIQUE DE LA FIÈVRE TY- PHOÏDE EN GÉNÉRAL	11
I. — <i>Traitement symptomatique</i>	12
A) Sérothérapie	16
B) Diététique	14
C) Pratiques hygiéniques	15
D) Thérapeutique médicamenteuse symptoma- tique	16
II. — <i>Traitement étiologique (biologique)</i>	16
A) Sciothérapie	16
B) Bactériothérapie	17
C) Homothérapie	18
III. — <i>Traitement chimique</i>	18
A) Trypaflavine	18
B) Métaux colloïdaux	18
C) Iodobismuthate de quinine	19
D) Arsénobenzène	19
DEUXIEME PARTIE. — LA CHIMIOTHÉRAPIE ARSENICALE DANS LES MALADIES INFECTIEUSES	20
I. — <i>Indications</i>	20
II. — <i>Divers composés arsenicaux</i>	22
III. — <i>Mode d'action des arsenicaux dans les mala- dies infectieuses</i>	24
TROISIEME PARTIE. — LE NOVARSÉNOBENZOL	26
I. — <i>Historique</i>	26

II. — <i>Composition chimique</i>	28
III. — <i>Mode d'administration</i>	29
IV. — <i>Accidents de la médication</i>	29
V. — <i>Pathogénie des accidents</i>	32
VI. — <i>Contre-indications</i>	33
 QUATRIEME PARTIE. — LE TRAITEMENT DE LA FIÈVRE TY- PHOÏDE PAR LE NOVARSÉNOBENZOL	 35
I. — <i>Expérimentation in vitro</i>	35
II. — <i>Tentatives thérapeutiques antérieures</i>	42
 CINQUIEME PARTIE. — OBSERVATIONS	 44
I. — <i>Observations</i>	44
II. — <i>Résultats</i>	75
 CONCLUSION	 83
 BIBLIOGRAPHIE	 85

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

« Contribution à l'étude
de la thérapeutique
de la dothiénentérie
par le novarsénobenzol »
par Mlle PIATOVA

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.
Montpellier, le 7 juillet 1936

Le Professeur,
RIMBAUD.

Vu:
Montpellier, le 8 juillet 1936.

Le Doyen,
EUZIERE.

Vu et permis d'imprimer:
Montpellier, le 8 juillet 1936.

Le Recteur,
TAILLIART

